Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Acara 35 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 35 mg Mononatriumrisedronat (entsprechend 32,5 mg Risedronsäure).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 1,9 mg Lactose.
Jede Filmtablette enthält 0,115 mmol (2,64 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße, runde, bikonvexe Filmtablette, mit einem Durchmesser von 11,2 mm, einer Dicke von 5,0 mm und der Prägung „35“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von postmenopausaler Osteoporose, um das Risiko von Wirbelfrakturen zu reduzieren. Behandlung von etablierter postmenopausaler Osteoporose, um das Risiko von Hüftfrakturen zu reduzieren (siehe Abschnitt 5.1).

Behandlung von Osteoporose bei Männern mit hohem Risiko, Knochenbrüche zu erleiden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosierung für Erwachsene beträgt einmal pro Woche eine 35 mg Tablette oral verabreicht. Die Tablette sollte immer am gleichen Tag der Woche eingenommen werden.

Besondere Personengruppen

Ältere Patienten
Es ist keine Dosisanpassung notwendig, da Bioverfügbarkeit, Verteilung und Elimination bei älteren Patienten (in einem Alter von > 60 Jahren) im Vergleich zu jüngeren Patienten ähnlich erfolgen. Dies wurde auch bei der postmenopausalen Population von sehr alten Patienten, 75 Jahre alt und darüber, gezeigt.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion
Für Patienten mit leichter bis mäßig ausgeprägter Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Anwendung von Mononatriumrisedronat ist bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance niedriger als 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

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

Art der Anwendung

Die Resorption von Mononatriumrisedronat wird durch Nahrungsmittel beeinflusst, und um eine adäquate Resorption zu ermöglichen, sollte die Einnahme von Mononatriumrisedronat durch die Patienten

- vor dem Frühstück erfolgen: mindestens 30 Minuten vor der ersten Aufnahme von Nahrungsmitteln, anderen Arzneimitteln oder Getränken (andere als reines Wasser) am Tag.

Die Patienten sollten instruiert werden, wenn versehentlich die Einnahme einer Dosis vergessen wurde, eine Tablette Acara an dem Tag, an dem Sie sich daran erinnern, einzunehmen. Die Patienten sollten dann wieder zur Einnahme einer Tablette einmal pro Woche an dem Tag, an dem Sie sie normalerweise genommen hatten, zurückkehren. Es sollten nicht zwei Tabletten am selben Tag eingenommen werden.

Die Tablette muss im Ganzen geschluckt werden und darf nicht gelutscht oder gekaut werden. Um die Beförderung der Tablette zum Magen zu erleichtern, ist Acara in aufrechter (stehender oder sitzender) Körperhaltung mit einem Glas Wasser (≥ 120 ml) einzunehmen. Die Patienten dürfen sich für 30 Minuten nach der Tabletteneinnahme nicht hinlegen (siehe Abschnitt 4.4).

Nahrungsergänzungen von Calcium und Vitamin D sollten in Betracht gezogen werden, wenn die Aufnahme mit der Nahrung unzureichend ist.

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 Mononatriumrisedronat für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nahrungsmittel, Getränke (andere als reines Wasser) und medizinische Produkte, die polyvalente Kationen (wie Calcium, Magnesium, Eisen und Aluminium) enthalten, beeinträchtigen die Resorption von Bisphosphonaten und dürfen daher nicht gleichzeitig mit Mononatriumrisedronat eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Um die erwünschte Wirksamkeit zu erzielen, ist eine strikte Einhaltung der Dosierungsempfehlungen notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

Die Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei der Behandlung von Osteoporose steht in Zusammenhang mit dem Vorhandensein einer geringen Knochenmineraldichte (KMD) und/oder einer prävalenten Fraktur.

Hohes Alter oder klinische Risikofaktoren für Knochenbrüche alleine sind nicht ausreichende Gründe, eine Behandlung von Osteoporose mit einem Bisphosphonat zu initiieren.

Es liegen nur begrenzte Nachweise vor, die die Wirksamkeit von Bisphosphonaten, einschließlich Mononatriumrisedronat, bei sehr alten Patienten (> 80 Jahre) unterstützen (siehe Abschnitt 5.1).

Bisphosphonate sind mit Ösophagitis, Gastritis, ösophagealen und gastroduodenalen Ulzerationen in Zusammenhang gebracht worden. Daher ist Vorsicht geboten:

- Bei Patienten, die eine Krankengeschichte von Speiseröhrenerkrankungen aufweisen, die die Passage durch die Speiseröhre oder die Entleerung der Speiseröhre verzögern, z.B. Striktur oder Achalasie.
- Bei Patienten, die nicht für mindestens 30 Minuten nach der Einnahme der Tablette in einer aufrechten Körperhaltung bleiben können.
- Falls Risedronat Patienten mit aktiven oder kürzlich aufgetretenen ösophagealen oder Oberbauchbeschwerden verordnet wird (eingeschlossen bekannter Barrett Ösophagus).

Ärzte, die Acara verordnen, müssen die Patienten auf die Wichtigkeit hinweisen, die Einnahmevorschriften zu beachten und auf jegliche Anzeichen und Beschwerden möglicher ösophagealer Reaktionen zu achten. Die Patienten sind anzuweisen, rechtzeitig medizinische Hilfe einzuholen, wenn sich Symptome von ösophagealen Irritationen wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken, retrosternale Schmerzen oder neu auftretendes/verschlechtertes Sodbrennen entwickeln.

Eine Hypokalziämie muss vor dem Beginn der Therapie mit Mononatriumrisedronat behandelt werden. Andere Störungen des Knochen- oder Mineralstoff-Metabolismus (d.h., eine Funktionsstörung der Nebenschilddrüse, Hypovitaminose D) sind zu Beginn der Behandlung mit Mononatriumrisedronat 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 gleichzeitig vorhandenen Risikofaktoren (z.B. Karzinome, Chemotherapie, Strahlentherapie, Behandlung mit Corticosteroiden, schlechte Mundhygiene) muss vor einer Behandlung mit Bisphosphonaten eine zahnärztliche Untersuchung mit geeigneten Vorsorgemaßnahmen in Betracht gezogen 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 Beurteilung durch den behandelnden Arzt muss für den auf einer individuellen Nutzen/Risiko-Abwägung beruhenden Behandlungsplan für den einzelnen Patienten richtungweisend sein.

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.

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formellen Wechselwirkungsstudien durchgeführt, jedoch wurden während klinischer Studien keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln gefunden.

Die gleichzeitige Aufnahme von Arzneimitteln, die polyvalente Kationen (z.B. Calcium, Magnesium, Eisen und Aluminium) enthalten, beeinträchtigt die Resorption von Mononatriumrisedronat (siehe Abschnitt 4.4).

Mononatriumrisedronat wird nicht systemisch metabolisiert, induziert nicht Cytochrom P450-Enzyme, und hat eine geringe Proteinbindung.

In den Mononatriumrisedronat-Phase III-Osteoporose-Studien mit täglicher Dosierung, wurde die Anwendung von Acetylsalicylsäure oder NSAID von 33 % bzw. 45 % der Patienten berichtet. In der wöchentlichen Phase III-Studie bei postmenopausalen Frauen wurde die Anwendung von Acetylsalicylsäure oder NSAID von 57 % bzw. 40 % der Patienten berichtet. Unter den regelmäßigen Anwendern von Acetylsalicylsäure oder NSAID (3 oder mehr Tage

pro Woche) war die Inzidenz von Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Mononatriumrisedronat behandelt wurden, ähnlich zu denen bei Kontrollpatienten.

Wenn es als geeignet angesehen wird, kann Mononatriumrisedronat begleitend mit einer ergänzenden Östrogenersatztherapie angewendet werden (nur bei Frauen).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten in Bezug auf die Anwendung von Mononatriumrisedronat bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. In tierexperimentellen wurde gezeigt, dass eine geringe Menge von Mononatriumrisedronat in die Milch ausgeschieden wird.

Mononatriumrisedronat darf nicht während der Schwangerschaft oder von stillenden Müttern angewendet werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Mononatriumrisedronat wurde in klinischen Phase III-Studien untersucht, die mehr als 15.000 Patienten einbezogen hatten.
Die Mehrheit an Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, war von leichtem oder mäßig ausgeprägtem Schweregrad und erforderte gewöhnlich keine Beendigung der Therapie.

Nebenwirkungen, die von klinischen Phase III-Studien bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, die bis zu 36 Monate lang mit Mononatriumrisedronat 5 mg/Tag (n = 5.020) oder Placebo (n = 5.048) behandelt wurden, berichtet wurden und als möglicherweise in Zusammenhang mit Mononatriumrisedronat stehend angesehen wurden, sind weiter unten nach folgender Konvention aufgelistet (Inzidenzen vs. 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), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen (1,8 % vs. 1,4 %)

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Iritis*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Verstopfung (5,0 % vs. 4,8 %), Dyspepsie (4,5 % vs. 4,1%), Übelkeit (4,3 % vs. 4,0 %), Bauchschmerzen (3,5 % vs. 3,3 %), Diarrhö (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 %), Speiseröhren-Ulzeration (0,2 % vs. 0,2 %)

Selten: Glossitis (< 0,1 % vs. 0,1 %), Speiseröhrenverengung (< 0,1 % vs. 0,0 %)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Skelettmuskelschmerzen (2,1 % vs. 1,9 %)

Untersuchungen
Selten: abnorme Leberfunktionstests*

* Keine relevanten Inzidenzen von Phase III Osteoporose-Studien; die Häufigkeit basiert auf Nebenwirkung / Labor / Rechallenge-Ergebnissen in früheren klinischen Studien.

In einer einjährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie, die bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose Mononatriumrisedronat 5 mg täglich (n = 480) und Mononatriumrisedronat 35 mg wöchentlich (n = 485) verglichen hat, waren die Gesamt-Sicherheits- und Gesamt-Verträglichkeitsprofile ähnlich. Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen, die von Prüfärzten als möglicherweise oder wahrscheinlich mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehend angesehen werden, wurden berichtet (die Inzidenzen waren bei der Mononatriumrisedronat 35 mg-Gruppe höher als bei der Mononatriumrisedronat 5 mg-Gruppe): gastrointestinale Störungen (1,6 % vs. 1,0 %) und Schmerzen (1,2 % vs. 0,8 %).

In einer zweijährigen Studie bei an Osteoporose leidenden Männern waren die Gesamt-Sicherheits- und Gesamt-Verträglichkeitsprofile zwischen den Behandlungs- und Placebo-Gruppen ähnlich. Die Nebenwirkungen waren übereinstimmend mit denen, die davor bei Frauen beobachtet worden waren.

Labortests
Frühe, vorübergehende, asymptomatische und leichte Verminderungen der Calcium- und Phosphatspiegel im Serum sind bei einigen Patienten beobachtet worden.

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)

Folgende zusätzliche Nebenwirkungen sind nach der Markteinführung berichtet worden(Häufigkeit nicht bekannt):

Erkrankungen des Immunsystems
Anaphylaktische Reaktion

Augenerkrankungen
Iritis, Uveitis

Leber- und Gallenerkrankungen
Ernste Leber- und Gallenerkrankungen. Bei den meisten berichteten Fällen wurden die Patienten auch mit anderen Arzneimitteln behandelt, von denen bekannt war, dass sie Leberfunktionsstörungen verursachen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Überempfindlichkeit und Hautreaktionen, einschließlich Angioödems, generalisierten Hautausschlages, Urticaria mit Blasenbildung und leukozytoklastische Vaskulitis, einige davon schwerwiegend, einschließlich isolierter Berichte von Stevens Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse.
Haarverlust.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Osteonekrose des Kiefers

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: http://www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es sind keine speziellen Informationen über die Behandlung einer Überdosierung von Mononatriumrisedronat verfügbar.

Ein Absinken der Serum-Calciumwerte ist als Folge einer beträchtlichen Überdosis zu erwarten. Anzeichen und Symptome einer Hypokalziämie können ebenfalls bei einigen dieser Patienten auftreten.

Milch oder Antazida, die Magnesium, Calcium oder Aluminium enthalten, sollten gegeben werden, um Risedronat zu binden und die Resorption von Mononatriumrisedronat zu vermindern. In Fällen einer beträchtlichen Überdosis, kann eine Magenspülung in Betracht gezogen werden, um nicht resorbiertes Mononatriumrisedronat zu entfernen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate
ATC-Code: M05 BA07

Wirkmechanismus
Mononatriumrisedronat ist ein Pyridinyl-Bisphosphonat, das an Knochen-Hydroxylapatit bindet und die Osteoklasten-vermittelte Knochenresorption hemmt. Der Knochenumsatz wird vermindert während die Osteoblastenaktivität und die Knochenmineralisation bewahrt werden.

Pharmakodynamische Wirkungen
In vorklinischen Studien hat Mononatriumrisedronat potente Anti-Osteoklasten- und Anti-Resorptions-Aktivität gezeigt, und es hat, in Abhängigkeit von der Dosis, die Knochenmasse und die biomechanische Skelettstärke erhöht. Die Aktivität von Mononatriumrisedronat wurde in pharmakodynamischen und klinischen Studien durch die Messung von biochemischen Markern für den Knochenumsatz bestätigt. In Studien an postmenopausalen Frauen wurden Abnahmen der biochemischen Marker des Knochenumsatzes innerhalb 1 Monats beobachtet und diese Abnahmen erreichten ein Maximum in 3 – 6 Monaten. Die Abnahmen der biochemischen Marker des Knochenumsatzes waren bei Verabreichung von Mononatriumrisedronat 35 mg einmal wöchentlich und Mononatriumrisedronat 5 mg täglich nach 12 Monaten ähnlich.

In einer Studie an Männern mit Osteoporose wurden Abnahmen der biochemischen Marker des Knochenumsatzes frühestens nach 3 Monaten und weiterhin nach 24 Monaten beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Behandlung von postmenopausaler Osteoporose
Eine Anzahl von Risikofaktoren steht mit postmenopausaler Osteoporose in Zusammenhang, einschließlich geringer Knochenmasse, niedriger Knochen-Mineral-Dichte, früher Menopause, einer Krankengeschichte von Rauchen und einer familiären Krankengeschichte von Osteoporose. Die klinischen Folgen von Osteoporose sind Frakturen. Das Risiko von Frakturen ist mit einer Anzahl von Risikofaktoren erhöht.

Basierend auf den Wirkungen auf die mittlere Änderung der Knochenmineraldichte (KMD) der Lendenwirbelsäule, hat sich in einer einjährigen, doppelblinden multizentrischen Studie von postmenopausalen Frauen mit Osteoporose gezeigt, dass Mononatriumrisedronat 35 mg, einmal wöchentlich verabreicht (n = 485) entsprechend ist zu Mononatriumrisedronat 5 mg, täglich verabreicht (n = 480).

Die klinischen Programme für Mononatriumrisedronat, einmal täglich verabreicht, untersuchten die Wirkung von Mononatriumrisedronat auf das Risiko von Hüft- und Wirbelfrakturen und beinhalteten Daten von frühen und späten postmenopausalen Frauen mit und ohne Frakturen. Tägliche Dosen von 2,5 mg und 5 mg wurden in allen Gruppen untersucht, einschließlich der Kontrollgruppen, die Calcium und Vitamin D erhielten (wenn die Basiswerte niedrig waren). Absolutes und relatives Risiko von neuen Wirbel- und Hüftfrakturen wurden durch Verwendung einer Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis (time-to-first event analysis) abgeschätzt.

- Zwei Placebo-kontrollierte Studien (n = 3.661) umfassten postmenopausale Frauen unter 85 Jahren mit Wirbel-Frakturen bei Studienbeginn. Mononatriumrisedronat 5 mg, täglich für 3 Jahre verabreicht, reduzierte das Risiko für neue Wirbelfrakturen relativ zur Kontrollgruppe. Bei Frauen mit mindestens 2 Wirbelfrakturen bzw. mindestens 1 Wirbelfraktur betrug die relative Reduktion des Risikos 49 % bzw. 41 % (die Inzidenz an neuen Wirbelfrakturen betrug mit Mononatriumrisedronat 18,1 % bzw. 11,3 %, mit Placebo 29,0 % bzw. 16,3 %). Die Wirkung der Behandlung zeigte sich bereits am Ende des ersten Behandlungsjahres. Auch bei Frauen mit multiplen Frakturen bei Studienbeginn wurde der Nutzen gezeigt. Verglichen mit der Kontrollgruppe reduzierte Mononatriumrisedronat 5 mg, täglich verabreicht, auch die jährliche Abnahme der Körpergröße.
- Zwei weitere Placebo-kontrollierte Studien umfassten postmenopausale Frauen über 70 Jahren mit oder ohne Wirbel-Frakturen bei Studienbeginn. Frauen von 70 – 79 Jahren mit Oberschenkelhals-KMD-T-Skala < -3 Standardabweichung (Hersteller-Bereich, d.h., -2,5 Standardabweichung unter Verwendung von NHANES III) und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor wurden in die Studie einbezogen. Frauen ≥ 80 Jahre konnten auf der Basis von mindestens einem, nicht das Skelett betreffenden, Risikofaktor für Hüftfrakturen oder niedrige Knochen-Mineral-Dichte am Oberschenkelhals einbezogen werden. Eine statistische Signifikanz der Wirksamkeit von Risedronat vs. Placebo wird nur erreicht, wenn die beiden Behandlungsgruppen 2,5 mg und 5 mg vereinigt werden. Die folgenden Ergebnisse basieren nur auf einer a posteriori Analyse von Subgruppen, die durch die klinische Praxis und die gängigen Definitionen von Osteoporose bestimmt sind:
  - In der Untergruppe von Patienten mit Oberschenkelhals-KMD-T-Skala < -2,5 Standardabweichung (NHANES III) und mindestens einer Wirbel-Fraktur bei Studienbeginn, reduzierte Mononatriumrisedronat, verabreicht für 3 Jahre, das Risiko von Hüftfrakturen um 46 % relativ zu der Kontrollgruppe (die Inzidenz von

Hüftfrakturen betrug bei der kombinierten Mononatriumrisedronat 2,5 und 5 mg Gruppe 3,8 %, bei Placebo 7,4 %);
- Die Daten zeigen an, dass ein stärker limitierter Schutz als dieser bei sehr alten Patienten (> 80 Jahre) beobachtet werden kann. Dies kann durch den steigenden Einfluss von nicht das Skelett betreffenden Faktoren für Hüftfrakturen mit zunehmendem Alter bedingt sein.
- In diesen Studien zeigten die Daten, die als sekundärer Endpunkt analysiert wurden, eine Abnahme des Risikos von neuen Wirbel-Frakturen bei Patienten mit niedriger Schenkelhals-KMD ohne Wirbelfraktur und bei Patienten mit niedriger Schenkelhals-KMD mit oder ohne Wirbel-Fraktur an.

- Mononatriumrisedronat 5 mg, täglich über 3 Jahre verabreicht, erhöhte relativ zur Kontrollgruppe die Knochenmineraldichte (KMD) bei Lendenwirbelsäule, Oberschenkelhals, Trochanter und Handgelenk, und erhielt die Knochendichte am Radius-Schaft.
- In einer einjährigen Außer-Therapie-Folge-Studie drei Jahre nach der Behandlung mit Mononatriumrisedronat 5 mg, täglich verabreicht, trat eine rasche Reversibilität der unterdrückenden Wirkung von Mononatriumrisedronat auf den Knochenumsatz auf.
- Stichproben einer Knochenbiopsie von postmenopausalen Frauen, die mit Mononatriumrisedronat 5 mg täglich 2 bis 3 Jahre lang behandelt wurden, zeigten erwartungsgemäß eine mäßig ausgeprägte Abnahme des Knochenumsatzes. Knochen, der während der Mononatriumrisedronat -Behandlung gebildet wurde, war von normaler lamellärer Struktur und Knochenmineralisation. Diese Daten, zusammen mit der verminderten Inzidenz von Osteoporose-bezogenen Frakturen an Wirbeln bei Frauen mit Osteoporose, scheinen keinen schädlichen Effekt auf die Knochenqualität anzuzeigen.
- Endoskopische Befunde von einer Anzahl von Patienten mit einer Anzahl von mäßig ausgeprägten bis schwerwiegenden gastrointestinalen Beschwerden sowohl bei den Mononatriumrisedronat - als auch bei den Kontroll-Patienten zeigten keinen Hinweis auf behandlungsbezogene Magen-, Darm- oder Speiseröhren-Ulzerationen, obwohl Duodenitis gelegentlich in der Mononatriumrisedronat-Gruppe beobachtet wurde.

Behandlung von Osteoporose bei Männern
In einer zweijährigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie an 284 Patienten hat Mononatriumrisedronat 35 mg, einmal wöchentlich verabreicht, Wirksamkeit bei Männern mit Osteoporose (Altersbereich 36 bis 84 Jahre) gezeigt (Mononatriumrisedronat 35 mg, n = 191). Alle Patienten hatten Ergänzungen an Calcium und Vitamin D erhalten.

Eine Zunahme der Knochenmineraldichte (KMD) wurde bereits 6 Monate nach Beginn der Mononatriumrisedronat-Behandlung beobachtet. Nach 2 Jahren der Behandlung produzierte Mononatriumrisedronat 35 mg, einmal wöchentlich verabreicht, verglichen mit Placebo durchschnittliche (Mittelwert) Anstiege der KMD an Lendenwirbelsäule, Oberschenkelhals, Trochanter und der gesamten Hüfte. Eine Anti-Fraktur-Wirksamkeit wurde in dieser Studie nicht gezeigt. Die Wirkung auf die Knochen (Zunahme der Knochenmineraldichte [KMD] und Abnahme der Knochenumsatz-Marker [KUM]) von Mononatriumrisedronat ist bei Männern und Frauen ähnlich.

Kinder und Jugendliche
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Mononatriumrisedronat wurde in einer über 3 Jahre laufenden klinischen Studie (eine ein Jahr dauernde, randomisierte, doppelblinde, plazebo-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, plazebo-kontrollierten Phase wurde für die Mononatriumrisedronatgruppe im Vergleich zur Plazebogruppe eine statistisch signifikante Zunahme des BMDs der Lendenwirbelsäule nachgewiesen; allerdings wurde eine gegenüber Plazebo 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 Plazebogruppe.

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 Plazebogruppe 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 ungenügend.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Die Resorption nach oraler Gabe erfolgt relativ rasch (t_{max} ~ 1 Stunde) und ist im untersuchten Bereich unabhängig von der Dosis (Studie mit einmaliger Dosierung, 2,5 bis 30 mg, Studie mit mehrfacher Dosierung, 2,5 – 5 mg täglich und bis zu 50 mg Dosierungen wöchentlich). Die durchschnittliche (Mittelwert) orale Bioverfügbarkeit der Tablette beträgt 0,63 % und wird gesenkt, wenn Mononatriumrisedronat mit Nahrungsmitteln verabreicht wird. Die Bioverfügbarkeit war bei Männern und Frauen ähnlich.

Verteilung
Das durchschnittliche Steady state-Verteilungsvolumen beträgt bei Menschen 6,3 l/kg. Die Plasmaproteinbindung ist ungefähr 24 %.

Biotransformation
Es gibt keine Nachweise eines systemischen Metabolismus von Mononatriumrisedronat.

Elimination
Annähernd die Hälfte der resorbierten Dosis wird im Urin innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden, und 85 % einer intravenös verabreichten Dosis wird nach 28 Tagen im Urin gefunden. Die durchschnittliche (Mittelwert) renale Clearance beträgt 105 ml/min und die durchschnittliche (Mittelwert) Gesamt-Clearance beträgt 122 ml/min, wobei die Differenz wahrscheinlich auf eine Clearance durch Knochenadsorption zurückgeführt werden kann. Die renale Clearance ist nicht konzentrationsabhängig, und es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der renalen Clearance und der Kreatinin-Clearance. Nicht resorbiertes Mononatriumrisedronat wird unverändert über die Fäzes ausgeschieden. Nach oraler Verabreichung zeigt das Konzentrations-Zeit-Profil drei Eliminationsphasen mit einer terminalen Halbwertszeit von 480 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:
Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Patienten, die Acetylsalicylsäure/NSAID einnehmen:
Unter Patienten, die regelmäßig (3 oder mehr Tage pro Woche) Acetylsalicylsäure oder NSAID einnahmen, war die Inzidenz von Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt bei mit Mononatriumrisedronat behandelten Patienten ähnlich wie bei Kontroll-Patienten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Studien an Ratten und Hunden wurden dosisabhängige toxische Effekte auf die Leber durch Mononatriumrisedronat festgestellt, vorrangig als Enzymanstiege mit histologischen Veränderungen bei Ratten. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist nicht bekannt. Bei Expositionen, die als Übersteigerung der menschlichen therapeutischen Dosis betrachtet werden, trat bei Ratte und Hund eine testikuläre Toxizität auf. Bei Nagetieren wurden häufig Dosis-bezogene Inzidenzen von Irritationen der oberen Atemwege festgestellt. Ähnliche Effekte wurden mit anderen Bisphosphonaten festgestellt. Effekte auf die unteren Atemwege wurden auch in Langzeitstudien bei Nagetieren festgestellt, jedoch ist die klinische Signifikanz dieser Befunde unklar. Studien zur Reproduktionstoxizität bei Expositionen, die nahe denen der klinischer Exposition waren, stellten Veränderungen der Ossifikation an Sternum und/oder Schädel von Föten behandelter Ratten fest sowie Hypokalziämie und Mortalität bei trächtigen weiblichen Tieren, die den Wurf austrugen. Bei einer Dosis von 3,2 mg/kg/Tag bei der Ratte und von 10 mg/kg/Tag beim Kaninchen gab keine Hinweise auf Teratogenität, jedoch sind nur von einer geringen Anzahl von Kaninchen Daten verfügbar. Das Auftreten einer maternalen Toxizität verhinderte das Testen höherer Dosen. Studien zu Genotoxizität und Karzinogenität haben kein besonderes Risiko für Menschen gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
vorverkleisterte Stärke (Mais)
mikrokristalline Cellulose
Crospovidon (Typ A)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:
OPADRY white II OY-LS-28908
bestehend aus:
Hypromellose 15cP (E 464)
Hypromellose 3cP (E 464)
Hypromellose 50cP (E 464)
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E 171)
Macrogol 4000

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

Undurchsichtige PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackung in einem Faltkarton.
1, 2, 4, 10, 12 und 16 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

anwerina Deutschland GmbH
Reichskanzler-Müller-Str. 21
68165 Mannheim
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

80039.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29. Oktober 2010 / 22. Juli 2014

10. STAND DER INFORMATION

November 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig