Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Acara Trio 35 mg + 500 mg / 1.000 I.E. Filmtabletten + Granulat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 35 mg Mononatriumrisedronat entsprechend 32,5 mg Risedronsäure.

Ein Beutel enthält 1250 mg Calciumcarbonat (entsprechend 500 mg Calcium) und 10,0 mg Colecalciferol-Trockenkonzentrat (in Pulverform) (entsprechend 25 µg Colecalciferol, entspricht 1000 I.E. Vitamin D_3).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Eine Filmtablette enthält 1,9 mg Lactose.
Ein Beutel enthält 1,40 mg Aspartam, 225,50 mg Sorbitol (Ph.Eur.), 282,50 mg Isomalt (E953), 1,925 mg Sucrose und 0,00015 mg Benzylalkohol.

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.

Granulat
Einzeldosisbeutel mit einem weißen bis cremeweißen Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der
- postmenopausalen Osteoporose zur Verringerung des Risikos von Wirbelfrakturen.
- manifesten postmenopausalen Osteoporose zur Verringerung des Risikos von Hüftfrakturen (siehe Abschnitt 5.1).
- Osteoporose bei Männern mit hohem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

Acara Trio ist nur für die Anwendung bei solchen Patienten bestimmt, bei denen die enthaltene Menge an Calcium und Vitamin D_3 für eine geeignete Supplementierung als ausreichend erachtet wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

<u>Dosierung</u>

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 1 Acara 35 mg Tablette am ersten Tag und danach, ab dem nächsten Tag, 1 Beutel mit Calcium/Vitamin D_3 täglich über 6 Tage. Dieser 7-tägige Zyklus wird dann jede Woche wiederholt, wobei stets mit der Acara 35 mg Tablette begonnen wird.

Besondere Patientengruppen

Ältere
Eine Anpassung der Dosis von Mononatriumrisedronat ist nicht erforderlich, da die Bioverfügbarkeit, Verteilung und Elimination bei älteren (> 60 Jahre) und jüngeren Patienten ähnlich sind. Dies hat sich auch in einer Population von sehr alten postmenopausalen Patientinnen im Alter von 75 Jahren und älter gezeigt.

Beeinträchtigte Leberfunktion
Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Sicherheit oder Wirksamkeit von Mononatriumrisedronat in dieser Patientengruppe durchgeführt. Da Mononatriumrisedronat nicht über die Leber metabolisiert wird, ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion wahrscheinlich nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigte Nierenfunktion
Bei Patienten mit gering- bis mittelgradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung nötig. Die Anwendung von Mononatriumrisedronat und Calcium/Vitamin D_3 ist bei Patienten mit hochgradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Mononatriumrisedronat wird nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen, da die Datenlage zur Sicherheit und Wirksamkeit unzureichend ist (siehe auch Abschnitt 5.1). Die Anwendung von Calcium/Vitamin D_3 Granulat ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung während der Schwangerschaft
Risedronat ist aufgrund unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).
Während der Schwangerschaft sollen täglich nicht mehr als 1.500 mg Calcium und 600 I.E. Vitamin D_3 aufgenommen werden. Das Granulat mit Calcium 500 mg/Vitamin D_3 1.000 I.E. sollte daher während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Art der Anwendung

Acara 35 mg (weiße Tablette):
Die Acara 35 mg Tabletten sollten stets am gleichen Wochentag oral eingenommen werden.
Die Resorption von Mononatriumrisedronat wird durch Nahrungsmittel beeinflusst. Um eine ausreichende Resorption sicherzustellen, sollten Patienten die Acara 35 mg Tabletten wie folgt einnehmen:
Vor dem Frühstück: mindestens 30 Minuten vor der ersten Einnahme von Nahrung, anderen Arzneimitteln oder Getränken (reines Wasser ausgenommen).

Die Tabletten müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht gelutscht oder zerkaut werden. Um den Transit der Tabletten in den Magen zu unterstützen, sollten die Acara 35 mg Tabletten in einer aufrechten Körperhaltung (im Stehen oder Sitzen) mit einem Glas Wasser (≥ 120 ml reines Wasser) eingenommen werden. Nach der Tabletteneinnahme sollten sich die Patienten 30 Minuten lang nicht hinlegen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten sind anzuweisen, dass sie im Fall einer versäumten Einnahme an dem Tag, an dem sie das Versäumnis bemerken, eine Acara 35 mg Tablette einnehmen sollten. Danach kann mit dem gewohnten

Einnahmeschema fortgefahren werden, d. h. es ist eine Tablette pro Woche am üblichen Wochentag einzunehmen. Die Patienten dürfen nicht zwei Acara 35 mg Tabletten am selben Tag einnehmen.
Die optimale Dauer der Bisphosphonat-Behandlung bei Osteoporose wurde nicht ermittelt. Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen unter Berücksichtigung des Nutzens und der potentiellen Risiken von Risedronat für den einzelnen Patienten überprüft werden, insbesondere nach einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

Calcium/Vitamin D_3 (Beutel)
Es sollte täglich ein Beutel mit dem Calcium/Vitamin D_3 Granulat über 6 Tage pro Woche eingenommen werden, beginnend am Tag nach der Einnahme der Acara 35 mg Tablette.
Das Calcium/Vitamin D_3 Granulat kann zu jeder Tageszeit und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Der Inhalt des Beutels kann in einem Glas mit reinem Wasser aufgelöst, mit Nahrung (z. B. Joghurt) gemischt oder direkt auf die Zunge gelegt werden. Das Granulat löst sich im Mund mit dem Speichel auf und kann geschluckt werden.

Falls das Calcium/Vitamin D_3 Granulat zu einer Mahlzeit eingenommen wird, ist Folgendes zu beachten: Oxalsäure (in Spinat und Rhabarber enthalten) und Phytinsäure (in Vollkornprodukten enthalten) können die im Darm aufgenommene Calciummenge vermindern. Die Patienten sollten daher 2 Stunden vor oder nach dem Verzehr von Nahrungsmitteln, die hohe Mengen an Oxal- oder Phytinsäure enthalten, keine calciumhaltigen Arzneimittel einnehmen.

Es sollte auf eine ausreichende tägliche Calciumzufuhr über die Ernährung geachtet werden (d. h. Milchprodukte, Gemüse, Mineralwasser).

Die Patienten sind für den Fall, dass sie die Einnahme einer Risedronat Filmtablette versäumt haben, anzuweisen, die Filmtablette am nächsten Morgen entsprechend den Einnahmevorschriften einzunehmen. In diesem Fall sollten die Patienten das Calcium/Vitamin D_3 Granulat am folgenden Tag einnehmen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie die Tablette und das Granulat niemals am selben Tag einnehmen sollten.

Die Patienten sind für den Fall, dass sie die Einnahme des Calcium/Vitamin D_3 Granulats versäumt haben, anzuweisen, mit der Einnahme des Inhalts von einem Beutel pro Tag fortzufahren, beginnend am Tag, an dem sie das Versäumnis bemerken. Die Patienten sind anzuweisen, an ein und demselben Tag nicht mehr als den Inhalt eines Beutels einzunehmen. Am Ende des Wochenzyklus übrig gebliebene Calcium/Vitamin D_3 Beutel sind zu verwerfen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hypocalcämie (siehe Abschnitt 4.4)
- Hypercalcämie
- Hypercalcurie
- Erkrankungen und/oder Umstände (wie längere Immobilisierung), die mit Hypercalcämie und/oder Hypercalcurie einhergehen (z. B. Myelom, Knochenmetastasen, primärer Hyperparathyreoidismus)
- Nephrolithiasis
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Hochgradige Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- D-Hypervitaminose

Aufgrund des hohen Gehalts an Vitamin D_3 ist eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht angezeigt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mononatriumrisedronat
Nahrungsmittel, Getränke (mit Ausnahme von reinem Wasser) und Arzneimittel, die polyvalente Kationen (wie Calcium, Magnesium, Eisen und Aluminium) enthalten, können die Resorption von Mononatriumrisedronat beeinträchtigen und sollten daher nicht gleichzeitig eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Um die beabsichtigte Wirksamkeit zu erzielen, ist eine strenge Einhaltung der Dosierungsempfehlungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Acara Tabletten (weiße Tabletten) sollten mindestens 30 Minuten vor der ersten Einnahme von Nahrung, anderen Arzneimitteln oder Getränken des Tages eingenommen werden.

Die Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose steht mit dem Vorliegen einer niedrigen Knochenmineraldichte (KMD) [T-Score an Hüfte oder Lendenwirbelsäule ≤ -2,5 Standardabweichungen (SD)] und/oder einer vorhandenen Fraktur in Verbindung.
Hohes Alter oder klinische Risikofaktoren für Frakturen allein sind kein ausreichender Grund für die Einleitung einer Osteoporosebehandlung mit einem Bisphosphonat.
Die Evidenzlage für die Wirksamkeit von Bisphosphonaten, so auch von Mononatriumrisedronat, bei hochbetagten Patienten (> 80 Jahre) ist begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

Bisphosphonate wurden mit Ösophagitis, Gastritis sowie mit ösophagealen und gastroduodenalen Ulcera in Zusammenhang gebracht. Daher ist Vorsicht angebracht:

- Bei Patienten mit anamnestisch bekannten Ösophaguserkrankungen, die die ösophageale Passage oder Entleerung verzögern, z. B. Striktur oder Achalasie.
- Bei Patienten, die nicht in der Lage sind, nach Einnahme der Tabletten 30 Minuten lang in einer aufrechten Position zu verweilen.
- Wenn Risedronat bei Patienten mit aktiven oder kurz zurückliegenden Problemen im Ösophagus oder oberen Gastrointestinaltrakt angewendet wird (hierzu zählt auch ein bekannter Barrett-Ösophagus).

Der verordnende Arzt sollte die Patienten eindringlich auf die Einhaltung der Einnahmevorschriften hinweisen und auf Anzeichen und Symptome einer etwaigen ösophagealen Reaktion achten. Die Patienten sind anzuweisen, bei Symptomen einer Reizung des Ösophagus wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken, retrosternaler Schmerz oder neu auftretendes/sich verschlimmerndes Sodbrennen rechtzeitig ärztlichen Rat zu suchen.

Eine vorliegende Hypocalcämie sollte vor Beginn der Behandlung mit Acara Trio behandelt werden. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels (d. h. Funktionsstörung der Nebenschilddrüse, D-Hypovitaminose) sollten zu Beginn der Behandlung mit Acara Trio behandelt werden.

Osteonekrose des Kiefers
Bei Krebspatienten, deren Therapieregime überwiegend intravenös angewendete Bisphosphonate enthielten, wurden Osteonekrosen des Kiefers beobachtet, üblicherweise in Verbindung mit einer Zahnextraktion und/oder lokalen Infektion (darunter Osteomyelitis). Viele dieser Patienten wurden zusätzlich mit Chemotherapie und Corticosteroiden behandelt. Über Osteonekrosen des Kiefers wurde auch bei Patienten mit Osteoporose unter oralen Bisphosphonaten berichtet.

Vor einer Behandlung mit Bisphosphonaten sollte bei Patienten mit einschlägigen Risikofaktoren (z. B. Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Corticosteroide, mangelhafte Mundhygiene) eine zahnärztliche Untersuchung mit geeigneter präventiver Zahnbehandlung in Betracht gezogen werden.

Invasive zahnärztliche Interventionen sollten bei solchen Patienten während der Behandlung möglichst vermieden werden. Bei Patienten, bei denen sich während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose des Kiefers ausbildet, können zahnchirurgische Eingriffe den Zustand weiter verschlechtern. Zur Frage, ob ein Absetzen von Bisphosphonaten bei Patienten, die eine zahnärztliche Intervention benötigen, das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers vermindert, liegen keine Daten vor. Grundlage des Behandlungsplans für den einzelnen Patienten sollte das klinische Urteil des behandelnden Arztes auf Basis einer individuellen Nutzen/Risiko-Abwägung bilden.

Osteonekrose des äußeren Gehörgangs
In Zusammenhang mit Bisphosphonaten wurde über eine Osteonekrose des äußeren Gehörgangs berichtet, überwiegend während einer Langzeittherapie. Mögliche Risikofaktoren für eine Osteonekrose des äußeren Gehörgangs umfassen die Anwendung von Steroiden und Chemotherapie und/oder lokale Risikofaktoren wie Infektion oder Trauma. Bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und mit Ohrsymptomen wie chronischen Ohrinfektionen vorstellig werden, sollte an die Möglichkeit einer Osteonekrose des äußeren Gehörgangs gedacht werden.

Atypische Femurfrakturen
Unter Behandlung mit Bisphosphonaten wurde über atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen berichtet, insbesondere bei Patienten, die wegen einer Osteoporose eine Langzeitbehandlung erhielten. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Femurs auftreten – von direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder auch ohne Trauma. Bei manchen Patienten kommt es Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur zu Oberschenkel- oder Leistenschmerzen, oft im Zusammenhang mit Bildgebungsmerkmalen einer Stressfraktur. Da Frakturen häufig bilateral auftreten, sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Fraktur des Femurschafts aufweisen, auch der kontralaterale Femur untersucht werden. Es wurde über eine schlechte Heilung solcher Frakturen berichtet. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte nach geeigneter Beurteilung des Patienten und individueller Nutzen/Risiko-Abwägung ein Absetzen der Therapie mit Bisphosphonaten erwogen werden.

Während der Behandlung mit Bisphosphonaten sind die Patienten anzuweisen, etwaige Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten. Alle Patienten, die mit derartigen Symptomen vorstellig werden, sollten im Hinblick auf eine unvollständige Femurfraktur untersucht werden.

Acara 35 mg enthält 1,9 mg Lactose pro Filmtablette. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

<u>Calciumcarbonat/Vitamin D_3</u>
Vitamin D_3 sollte bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion vorsichtig und unter Überwachung der Wirkung auf den Calcium- und Phosphatspiegel angewendet werden. Das Risiko einer Verkalkung der Weichteile ist zu berücksichtigen. Bei Patienten mit hochgradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion wird Vitamin D in Form von Colecalciferol nicht normal metabolisiert, weshalb eine andere Form von Vitamin D angewendet werden sollte (siehe Abschnitt 4.3).

Während einer Langzeitbehandlung sollten die Calciumspiegel in Blut und Urin kontrolliert und die Nierenfunktion mittels Bestimmung des Serumkreatinins beobachtet werden. Eine Überwachung ist bei älteren Patienten unter Begleittherapie mit Herzglykosiden oder Diuretika (siehe Abschnitt 4.5) sowie bei Patienten mit einer starken Neigung zur Steinbildung besonders wichtig. Sollte der Calciumspiegel im Urin 300 mg/24 Stunden (7,5 mmol/24 Stunden) übersteigen, so muss die Dosis reduziert oder die Behandlung ausgesetzt werden. Im Fall einer Hypercalcämie oder bei Anzeichen einer beeinträchtigten Nierenfunktion sollte die Behandlung mit Calcium/VitaminD_3 Beuteln beendet werden.

Bei der Verschreibung von anderen Arzneimitteln, die Vitamin D enthalten, sollte die mit den Beuteln zugeführte Dosis von Vitamin D_3 berücksichtigt werden. Zusätzliche Dosen von Calcium oder Vitamin D sollten nur unter engmaschiger ärztlicher Aufsicht angewendet werden. In solchen Fällen müssen die Calciumspiegel im Serum und die Calciumausscheidung im Urin häufig kontrolliert werden.

Calcium/Vitamin D_3 Beutel sollten bei Patienten mit Sarkoidose angesichts des Risikos einer verstärkten Metabolisierung von Vitamin D in seine aktive Form vorsichtig angewendet werden. Bei diesen Patienten müssen die Calciumspiegel im Serum und die Calciumausscheidung im Urin überwacht werden.

Calcium/Vitamin D_3 Beutel sollten bei immobilisierten Patienten mit Osteoporose aufgrund des erhöhten Risikos einer Hypercalcämie vorsichtig angewendet werden. Die Behandlung mit Calcium/Vitamin D_3 ist im Fall einer längeren Immobilisierung gegebenenfalls auszusetzen und sollte erst wiederaufgenommen werden, wenn sich der Patient wieder bewegen kann.

Bei der Verschreibung von anderen Arzneimitteln, die Vitamin D enthalten, sollte der Gehalt an Vitamin D (1.000 I.E.) in Calcium/Vitamin D_3 Granulat berücksichtigt werden. Zusätzliche Dosen von Calcium oder Vitamin D sollten nur unter engmaschiger ärztlicher Aufsicht angewendet werden. In solchen Fällen müssen die Calciumspiegel im Serum und die Calciumausscheidung im Urin häufig kontrolliert werden.

Eine gleichzeitige Anwendung mit Tetracyclinen oder Chinolonen wird normalerweise nicht empfohlen bzw. muss umsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Calcium- und Alkaliaufnahme aus anderen Quellen (Nahrungsmittel, Nahrungsergänzungsmittel und andere Arzneimittel) sollte bei der Verschreibung von Calcium/Vitamin D_3 Granulat beachtet werden. Wenn hohe Calciumdosen zusammen mit resorbierbaren alkalischen Agentien (wie Carbonaten) gegeben werden, kann dies zu einem Milch-Alkali-Syndrom (Burnett-Syndrom) mit Hypercalcämie, metabolischer Alkalose, Nierenversagen und Verkalkung der Weichteile führen. Hochdosiertes Calcium oder Vitamin D sollte nur unter engmaschiger ärztlicher Aufsicht angewendet werden. In solchen Fällen ist eine häufige Kontrolle der Calciumspiegel im Serum und Urin erforderlich.

Bei Patienten mit gering- bis mittelgradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder anamnestisch bekannter absorptiver oder renaler Hypercalcurie, Nephrocalcinose, Nierensteinbildung oder Hypophosphatämie sollten die Nierenfunktion sowie die Calcium- und Phosphatspiegel im Serum und Urin regelmäßig kontrolliert werden.

Calcium/Vitamin D_3 Granulat enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Menschen mit Phenylketonurie.

Es enthält darüber hinaus Sorbitol (Ph.Eur.), Isomalt (E953) und Sucrose.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

<u>Mononatriumrisedronat</u>
Es wurden keine formalen Wechselwirkungsstudien mit Mononatriumrisedronat durchgeführt, in klinischen Studien wurden jedoch keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beobachtet.
Eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die polyvalente Kationen (z. B. Calcium, Magnesium, Eisen und Aluminium) enthalten, geht mit einer beeinträchtigten Resorption von Mononatriumrisedronat einher (siehe Abschnitt 4.4).

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

In den Phase-III-Studien zu Osteoporose mit täglicher Anwendung von Mononatriumrisedronat bei postmenopausalen Frauen wurde bei 33 % der Patientinnen über eine Anwendung von Acetylsalicylsäure und bei 45 % der Patientinnen über eine Anwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) berichtet. In der Phase-III-Studie mit einmal wöchentlicher Gabe wendeten 57 % der Patientinnen Acetylsalicylsäure und 40 % der Patientinnen NSAR an. Bei den regelmäßigen Anwenderinnen von Acetylsalicylsäure bzw. NSAR (an mindestens 3 Tagen pro Woche) fiel die Inzidenz von unerwünschten

Ereignissen im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts bei Patientinnen unter Mononatriumrisedronat ähnlich aus wie in der Kontrollgruppe.

Falls angebracht, kann Mononatriumrisedronat gleichzeitig mit einer Östrogen-Substitution angewendet werden (nur Frauen).

Calciumcarbonat/Vitamin D_3
Thiaziddiuretika vermindern die Calciumausscheidung im Urin. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Thiaziddiuretika sollten die Calciumspiegel im Serum aufgrund des erhöhten Hypercalcämie-Risikos regelmäßig kontrolliert werden.
Systemische Corticosteroide vermindern die Resorption von Calcium. Im Fall einer gleichzeitigen Gabe kann eine Erhöhung der Dosis von Calcium/Vitamin D_3 Granulat erforderlich sein.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Phenytoin oder Barbituraten kann die Wirkung von Vitamin D infolge einer metabolischen Aktivierung abschwächen.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Ionenaustauscherharzen wie Cholestyramin oder Laxantien wie Paraffinöl kann die gastrointestinale Resorption von Vitamin D reduzieren. Daher wird empfohlen, zwischen den Einnahmen ein möglichst langes Intervall einzuhalten.

Oxalsäure (in Spinat und Rhabarber enthalten) sowie Phytinsäure (in Vollkornprodukten enthalten) können durch Bildung unlöslicher Komplexe mit Calciumionen die Calciumresorption hemmen. Patienten sollten daher zwei Stunden vor oder nach dem Verzehr von Nahrungsmitteln, die hohe Mengen an Oxal- oder Phytinsäure enthalten, keine calciumhaltigen Präparate einnehmen.

Calciumcarbonat kann die Resorption von gleichzeitig verabreichten Tetracyclin-Präparaten beeinträchtigen. Daher sollten Tetracyclin-Präparate mindestens zwei Stunden vor oder vier bis sechs Stunden nach der oralen Einnahme von Calcium gegeben werden.
Bei gleichzeitiger Anwendung mit Calcium kann die Resorption von Chinolon-Antibiotika beeinträchtigt sein. Chinolon-Antibiotika sollten zwei Stunden vor oder sechs Stunden nach der Einnahme von Calcium gegeben werden.

Eine Hypercalcämie kann die Toxizität von Herzglykosiden während der Behandlung mit Calcium und Vitamin D verstärken. Die Patienten sollten bezüglich Elektrokardiogramm (EKG) und Calciumspiegeln im Serum überwacht werden.

Falls gleichzeitig Natriumfluorid angewendet wird, sollte dieses Präparat mindestens drei Stunden vor der Einnahme von Calcium/Vitamin D_3 Granulat gegeben werden, da die gastrointestinale Resorption reduziert sein kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Mononatriumrisedronat
Es liegen keine hinreichenden Daten zur 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.

Calciumcarbonat/Vitamin D_3
Während der Schwangerschaft sollte die tägliche Zufuhr 1.500 mg Calcium und 600 I.E. Colecalciferol (15 µg Vitamin D_3) nicht überschreiten. Es gibt keine Hinweise, dass Vitamin D in therapeutischen Dosierungen im Menschen teratogen wirkt. Untersuchungen an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität

hoher Dosen von Vitamin D gezeigt. Überdosierungen von Calcium und Vitamin D müssen bei Schwangeren vermieden werden, da eine andauernde Hyperkalziämie mit schädlichen Effekten auf den sich entwickelnden Foetus in Verbindung gebracht wurde. Calcium und Vitamin D3 gehen in die Muttermilch über Calcium/Vitamin D_3 Granulat darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Mononatriumrisedronat
Mononatriumrisedronat wurde im Rahmen von klinischen Phase-III-Studien an mehr als 15.000 Patienten untersucht. Die meisten in klinischen Studien aufgetretenen Nebenwirkungen wiesen einen leichten bis mittleren Schweregrad auf und erforderten in der Regel keinen Abbruch der Therapie.

Unerwünschte Ereignisse, die in klinischen Phase-III-Studien bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, die bis zu 36 Monate lang Mononatriumrisedronat 5 mg/Tag (n = 5.020) oder Placebo (n = 5.048) erhalten haben, berichtet wurden und deren Zusammenhang mit Mononatriumrisedronat als möglich oder wahrscheinlich beurteilt wurde, sind nachstehend nach folgender Konvention aufgelistet (Inzidenz versus Placebo 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: Kopfschmerzen (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 %), Abdominalschmerz (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 %), ösophageales Ulcus (0,2 % vs. 0,2 %)
Selten: Glossitis (< 0,1 % vs. 0,1 %), ösophageale Striktur (< 0,1 % vs. 0,0 %)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Schmerzen des Bewegungsapparats (2,1 % vs. 1,9 %)
Sehr selten: Osteonekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)

Untersuchungen
Selten: abnorme Leberfunktionswerte*
* Keine relevante Inzidenz in den klinischen Phase-III-Osteoporose-Studien; Häufigkeit beruht auf unerwünschten Ereignissen/Laborbefunden/Reexposition in früheren klinischen Studien.

In einer einjährigen, doppelblinden multizentrischen Studie zum Vergleich von Risedronat 5 mg täglich (n = 480) und Mononatriumrisedronat 35 mg wöchentlich (n = 485) bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose waren die Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile insgesamt vergleichbar. Die folgenden zusätzlichen unerwünschten Ereignisse, von denen die Prüfärzte einen möglichen oder wahrscheinlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation annahmen, wurden berichtet (Inzidenz in der Gruppe mit Risedronat 35 mg höher als in der Gruppe mit Mononatriumrisedronat 5 mg):
Gastrointestinale Erkrankung (1,6 % vs. 1,0 %) und Schmerzen (1,2 % vs. 0,8 %)

Laborbefunde
Bei einigen Patienten wurden frühe, vorübergehende, asymptomatische und leichte Verminderungen der Calcium- und Phosphatkonzentrationen im Serum beobachtet.

Die folgenden weiteren Nebenwirkungen wurden seit der Markteinführung berichtet (Häufigkeit nicht bekannt):

Augenerkrankungen
Iritis, Uveitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Osteonekrose des Kiefers
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Überempfindlichkeit und Hautreaktionen, darunter Angioödem, generalisierter Hautausschlag, Urtikaria und bullöse Hautreaktion, einige davon schwer, darunter einzelne Fälle von Steven-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und leukozytoklastische Vaskulitis, Haarausfall

Erkrankungen des Immunsystems
Anaphylaktische Reaktion

Leber- und Gallenerkrankungen
Schwerwiegende Lebererkrankungen. Bei den berichteten Fällen handelte es sich mehrheitlich um Patienten, die auch mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden, von denen bekannt ist, dass sie die Leber schädigen.

Seit der Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet (Häufigkeit selten):
Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)

Calciumcarbonat/Vitamin D_3
Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit gemäß folgender Konvention aufgeführt: 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 Immunsystems
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem und Larynxödem

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Hypercalcämie und Hypercalcurie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Selten: Übelkeit, Diarrhoe, Abdominalschmerz, Obstipation, Flatulenz, abdominale Distension

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Selten: Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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
Zur Behandlung einer Überdosis von Mononatriumrisedronat liegen keine spezifischen Informationen vor.

Nach einer erheblichen Überdosierung ist mit einer Verminderung des Calciumspiegels im Serum zu rechnen. Bei manchen dieser Patienten kann es auch zu Anzeichen und Symptomen einer Hypocalcämie kommen.

Um Mononatriumrisedronat zu binden und dessen Resorption zu verringern, sollten Milch oder Antazida, die Magnesium, Calcium oder Aluminium enthalten, verabreicht werden. Im Fall einer erheblichen Überdosierung kann eine Magenspülung erwogen werden, um noch nicht resorbiertes Mononatriumrisedronat zu entfernen.

Calciumcarbonat/Vitamin D_3
Eine Überdosierung kann zu Hypervitaminose, Hypercalcurie und Hypercalcämie führen. Mögliche Symptome einer Hypercalcämie sind Anorexie, Durst, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Abdominalschmerz, Muskelschwäche, Erschöpfung, mentale Störungen, Polydipsie, Polyurie, Knochenschmerzen, Nephrocalcinose, Nierensteine und in schweren Fällen Herzrhythmusstörungen. Eine extreme Hypercalcämie kann zum Koma führen und tödlich verlaufen.
Dauerhaft erhöhte Calciumwerte können eine irreversible Nierenschädigung und Verkalkung der Weichteile zur Folge haben.

Behandlung einer Hypercalcämie: Die Anwendung von Calcium und Vitamin D muss beendet werden. Auch eine Behandlung mit Thiaziddiuretika, Lithium, Vitamin A, Vitamin D_3 und Herzglykosiden ist zu beenden. Magenentleerung bei Patienten mit Bewusstseinseintrübung. Rehydratation und, je nach Schweregrad, Behandlung mit Schleifendiuretika, Bisphosphonaten, Calcitonin und Corticosteroiden, einzeln oder in Kombination. Die Serumelektrolyte, Nierenfunktion und Diurese müssen überwacht werden. In schweren Fällen sollte auch eine Überwachung von EKG und zentralem Venendruck erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate, Kombinationen, ATC-Code: M05BB04.

Mononatriumrisedronat

Wirkmechanismus
Mononatriumrisedronat ist ein Pyridinyl-Bisphosphonat, das an Hydroxylapatit des Knochens bindet und die durch Osteoklasten vermittelte Knochenresorption hemmt. Der Knochenumsatz ist verringert, wohingegen die Aktivität der Osteoblasten und die Knochenmineralisierung erhalten bleiben.

Pharmakodynamische Wirkungen
In präklinischen Studien zeigte Mononatriumrisedronat eine starke antiosteoklastäre und antiresorptive Aktivität und induzierte eine dosisabhängige Zunahme der Knochenmasse und der biomechanischen Skelettfestigkeit. Die Aktivität von Mononatriumrisedronat wurde durch Messung von biochemischen Knochenumsatzmarkern im Rahmen von pharmakodynamischen und klinischen Studien bestätigt. In

Studien mit postmenopausalen Frauen war innerhalb von 1 Monat eine Verminderung der biochemischen Knochenumsatzmarker zu erkennen, die nach 3 - 6 Monaten maximal ausgeprägt war. Die Verminderung der biochemischen Knochenumsatzmarker nach 12 Monaten fiel unter Mononatriumrisedronat 35 mg wöchentlich und Mononatriumrisedronat 5 mg täglich vergleichbar aus.
In einer Studie an Männern mit Osteoporose wurde eine Verminderung der biochemischen Knochenumsatzmarker frühestens nach 3 Monaten beobachtet; diese hielt auch nach 24 Monaten noch an.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Behandlung der postmenopausalen Osteoporose:
Zahlreiche Risikofaktoren sind mit postmenopausaler Osteoporose assoziiert, darunter niedrige Knochenmasse, niedrige Knochenmineraldichte, frühe Menopause, Raucheranamnese und Osteoporose in der Familienanamnese. Die klinische Folge einer Osteoporose besteht in Frakturen. Das Frakturrisiko steigt mit der Anzahl von Risikofaktoren.

In einer einjährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde die Gleichwertigkeit von Mononatriumrisedronat 35 mg wöchentlich (n = 485) und Mononatriumrisedronat 5 mg täglich (n = 480) anhand der Wirkung auf die mittlere Veränderung der Knochenmineraldichte (KMD) der Lendenwirbelsäule belegt.

- In zwei placebokontrollierte Studien (n = 3.661) wurden postmenopausale Frauen unter 85 Jahren mit bekannten Wirbelfrakturen zu Studienbeginn aufgenommen. Die Anwendung von Mononatriumrisedronat 5 mg täglich über 3 Jahre verminderte das Risiko von neuen Wirbelfrakturen gegenüber der Kontrollgruppe. Die Reduktion des relativen Risikos belief sich bei Frauen mit mindestens 2 oder mindestens 1 Wirbelfraktur auf 49 % bzw. 41 % (Inzidenz von neuen Wirbelfrakturen unter Mononatriumrisedronat 18,1 % bzw. 11,3 %, unter Placebo 29,0 % bzw. 16,3 %). Die Behandlungswirkung zeigte sich bereits am Ende des ersten Behandlungsjahres. Ein Nutzen wurde auch bei Patientinnen mit multiplen Frakturen zu Studienbeginn nachgewiesen. Darüber hinaus reduzierte die Behandlung mit Mononatriumrisedronat 5 mg täglich den jährlichen Verlust der Körpergröße gegenüber der Kontrollgruppe.
- In zwei weitere placebokontrollierte Studien wurden postmenopausale Frauen ab 70 Jahren mit oder ohne Wirbelfrakturen zu Studienbeginn aufgenommen. Frauen im Alter von 70 - 79 Jahren mit einem KMD-T-Score des Schenkelhalses von < -3 SD (Spanne des Herstellers, d. h. -2,5 SD nach NHANES III [National Health and Nutrition Examination Survey]) wurden in die Studien aufgenommen, wenn sie mindestens einen weiteren Risikofaktor aufwiesen. Frauen im Alter von ≥ 80 Jahren konnten aufgenommen werden, wenn sie mindestens einen nicht-skelettbezogenen Risikofaktor für Hüftfrakturen oder eine niedrige Knochenmineraldichte des Schenkelhalses aufwiesen. Eine statistische Signifikanz der Wirksamkeit von Mononatriumrisedronat gegenüber Placebo wird nur erreicht, wenn die beiden Behandlungsgruppen (2,5 mg und 5 mg) kombiniert werden. Die folgenden Ergebnisse beruhen nur auf einer *A-posteriori*-Analyse von Teilgruppen, die nach klinischer Praxis und aktuellen Definitionen von Osteoporose festgelegt wurden:
  - In der Teilgruppe der Patientinnen mit einem KMD-T-Score des Femurs von ≤ -2,5 SD (NHANES III) und mindestens einer Wirbelfraktur zu Studienbeginn verringerte eine Behandlung mit Mononatriumrisedronat über 3 Jahre das Risiko von Hüftfrakturen um 46 % gegenüber der Kontrollgruppe (Inzidenz von Hüftfrakturen in den kombinierten Behandlungsgruppen mit Mononatriumrisedronat 2,5 mg und 5 mg 3,8 %; Placebo 7,4 %);
  - Die Daten deuten darauf hin, dass der Schutz bei hochbetagten Patientinnen (≥ 80 Jahre) vergleichsweise etwas begrenzter ausfallen könnte. Dies könnte auf die mit zunehmendem Alter steigende Bedeutung von nicht-skelettbezogenen Risikofaktoren für Hüftfrakturen zurückzuführen sein.
  - In diesen Studien zeigten die als sekundärer Endpunkt analysierten Daten eine Verminderung des Risikos von neuen Wirbelfrakturen, sowohl bei Patientinnen mit einer niedrigen KMD des Femurs ohne Wirbelfrakturen als auch bei Patientinnen mit einer niedrigen KMD des Femurs mit oder ohne Wirbelfrakturen.

- Mononatriumrisedronat 5 mg täglich über 3 Jahre führte zu einer Zunahme der KMD im Bereich von Lendenwirbelsäule, Schenkelhals, Trochanter und Handgelenk gegenüber den Kontrollgruppen und zur Aufrechterhaltung der Knochendichte im Bereich des mittleren Radiusschafts.
- Während einer einjährigen therapiefreien Nachbeobachtung nach einer dreijährigen Behandlung mit Mononatriumrisedronat 5 mg täglich zeigte sich eine schnelle Reversibilität der durch Mononatriumrisedronat verursachten Hemmung der Knochenumsatzrate.
- In Knochenbiopsaten von postmenopausalen Frauen, die 2 bis 3 Jahre lang mit Mononatriumrisedronat 5 mg täglich behandelt wurden, zeigte sich eine zu erwartende moderate Verminderung des Knochenumsatzes. Der unter der Behandlung mit Mononatriumrisedronat gebildete Knochen wies eine normale Lamellenstruktur und Konchenmineralisierung auf. Diese Daten scheinen zusammen mit der verringerten Inzidenz von osteoporotischen Frakturen der Wirbelkörper bei Frauen mit Osteoporose dafür zu sprechen, dass die Behandlung keine ungünstigen Auswirkungen auf die Konchenqualität besitzt.
- Die endoskopischen Befunde bei einer Reihe von Patientinnen mit verschiedenen mittelschweren bis schweren gastrointestinalen Beschwerden ergaben weder in der Gruppe mit Mononatriumrisedronat noch in der Kontrollgruppe Hinweise auf behandlungsbedingte Magen-, Duodenal- oder Ösophagus-Ulcera, obwohl in der Gruppe mit Mononatriumrisedronat gelegentlich eine Duodenitis beobachtet wurde.

Behandlung von Osteoporose bei Männern
In einer 2-jährigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 284 Patienten (Mononatriumrisedronat 35 mg, n = 191) hat sich eine einmal wöchentliche Behandlung mit Mononatriumrisedronat 35 mg bei Männern mit Osteoporose (Altersspanne 36 bis 84 Jahre) als wirksam erwiesen. Alle Patienten erhielten zusätzlich Calcium und Vitamin D. Eine Zunahme der KMD zeigte sich bereits 6 Monate nach Beginn der Behandlung mit Mononatriumrisedronat. Mononatriumrisedronat 35 mg einmal wöchentlich induzierte nach 2 Behandlungsjahren eine mittlere Zunahme der KMD im Bereich von Lendenwirbelsäule, Schenkelhals, Trochanter und Gesamthüfte gegenüber Placebo. Eine Wirksamkeit gegen Frakturen wurde in dieser Studie nicht nachgewiesen.

Die Wirkung von Mononatriumrisedronat auf den Knochen (Zunahme der KMD und Abnahme der Knochenumsatzmarker) ist bei Männern und Frauen vergleichbar.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mononatriumrisedronat bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis unter 16 Jahren mit leichter bis mittelschwerer Osteogenesis imperfecta wurden ihm Rahmen einer 3-jährigen Studie untersucht (randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie über 1 Jahr mit anschließender 2-jähriger offener Behandlung). In dieser Studie wurden Patienten mit einem Körpergewicht von 10 - 30 kg mit Risedronat 2,5 mg täglich behandelt, während Patienten mit einem Körpergewicht von über 30 kg Risedronat 5 mg täglich erhielten.

Nach Abschluss der einjährigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase zeigte sich in der Risedronat-Gruppe eine statistisch signifikante Zunahme der KMD der Lendenwirbelsäule gegenüber Placebo; allerdings wurde in der Risedronat-Gruppe eine gegenüber Placebo erhöhte Anzahl von Patienten mit mindestens 1 neuen morphometrischen (mittels Röntgen nachgewiesenen) Wirbelfraktur festgestellt. Während der einjährigen doppelblinden Phase belief sich der Prozentanteil von Patienten mit berichteten klinischen Frakturen in der Risedronat-Gruppe auf 30,9 % und in der Placebogruppe auf 49,0 %.
In der offenen Phase, in der alle Patienten Risedronat erhielten (Monat 12 bis Monat 36), wurde bei 65,3 % der ursprünglich per Randomisierung der Placebogruppe zugewiesenen Patienten und bei 52,9 % der ursprünglich der Risedronat-Gruppe zugewiesenen Patienten über klinische Frakturen berichtet. Eine Anwendung von Mononatriumrisedronat bei Kindern und Jugendlichen mit leichter bis mittelschwerer Osteogenesis imperfecta wird durch diese Ergebnisse insgesamt nicht unterstützt.

<u>Calciumcarbonat/Vitamin D_3</u>

Bei Calcium/Vitamin D_3 Granulat handelt es sich um eine feste Kombination von Calcium und Vitamin D_3.
Vitamin D_3 ist am Calcium-Phosphor-Stoffwechsel beteiligt. Es ermöglicht die aktive Resorption von Calcium und Phosphor aus dem Darm und deren Aufnahme in die Knochen. Eine Gabe von Calcium und Vitamin D_3 korrigiert einen latenten Mangel an Vitamin D und einen sekundären Hyperparathyreoidismus.

Im Fall eines Calciummangels unterstützt die orale Gabe von Calcium die Remineralisierung des Skeletts. Vitamin D_3 erhöht die intestinale Resorption von Calcium.

Die Gabe von Calcium und Vitamin D_3 wirkt dem durch Calciummangel bedingten Anstieg des Parathormons (PTH) entgegen, der wiederum eine verstärkte Knochenresorption verursacht.

In einer klinischen Studie an Heimpatienten mit Vitamin-D-Mangel führte eine tägliche Gabe von Brausegranulat mit 1.000 mg Calcium/880 I.E. Colecalciferol über sechs Monate zu einer Normalisierung der 25-Hydroxy-Vitamin-D_3-Werte und einer Verminderung des sekundären Hyperparathyreoidismus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Mononatriumrisedronat

Resorption
Die Resorption von Mononatriumrisedronat nach oraler Gabe erfolgt relativ schnell (t_{max} etwa 1 Stunde) und über den untersuchten Dosisbereich hinweg dosisunabhängig (Einzeldosisstudie, 2,5 bis 30 mg; Studien mit wiederholten Gaben, 2,5 bis 5 mg täglich und bis zu 50 mg wöchentlich). Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Tablette beträgt 0,63 % und verringert sich, wenn Mononatriumrisedronat zusammen mit Nahrung verabreicht wird. Die Bioverfügbarkeit war bei Männern und Frauen ähnlich.

Verteilung
Das mittlere Steady-State-Verteilungsvolumen von Mononatriumrisedronat beläuft sich beim Menschen auf 6,3 l/kg. Die Plasmaproteinbindung liegt bei rund 24 %.

Biotransformation
Es gibt keine 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 intravenösen Dosis werden nach 28 Tagen im Urin wiedergefunden. Die mittlere renale Clearance liegt bei 105 ml/min, und die mittlere Gesamt-Clearance beläuft sich auf 122 ml/min, wobei der Unterschied wahrscheinlich auf die Clearance aufgrund der Knochenadsorption zurückzuführen ist. Die renale Clearance ist nicht konzentrationsabhängig, und es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der renalen Clearance und der Kreatinin-Clearance. Nicht resorbiertes Mononatriumrisedronat wird in unveränderter Form mit den Fäzes ausgeschieden. Nach oraler Anwendung zeigt das Konzentration/Zeit-Profil drei Eliminationsphasen mit einer terminalen Halbwertszeit von 480 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere
Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Anwender von Acetylsalicylsäure/NSAR
Bei regelmäßigen Anwendern von Acetylsalicylsäure oder NSAR (an mindestens 3 Tagen pro Woche) fiel die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts bei Patienten unter Mononatriumrisedronat ähnlich aus wie bei den Kontroll-Patienten (siehe Abschnitt 4.5).

Calciumcarbonat

Resorption
30 - 40 % der eingenommenen Calciumdosis werden resorbiert, überwiegend im proximalen Abschnitt des Dünndarms.

Verteilung und Biotransformation
99 % des Körpercalciums sind in den mineralisierten Komponenten von Knochen und Zähnen gebunden. Das restliche Prozent verteilt sich auf die intra- und extrazellulären Flüssigkeiten. Etwa 50 % des gesamten Calciumgehalts im Blut liegen in einer physiologisch aktiven, ionisierten Form vor, wobei rund 10 % mit Citrat, Phosphat oder anderen Anionen komplexiert sind, während die verbleibenden 40 % an Protein, hauptsächlich Albumin, gebunden sind.

Elimination
Calcium wird über Fäzes, Urin und Schweiß eliminiert. Die renale Ausscheidung hängt von der glomerulären Filtration und der tubulären Rückresorption ab.

Vitamin D_3

Resorption
Vitamin D_3 wird schnell im Dünndarm resorbiert.

Verteilung und Biotransformation
Vitamin D_3 und seine Metaboliten zirkulieren im Blut, gebunden an ein spezifisches Globulin. Vitamin D_3 (Colecalciferol) wird in der Leber durch Hydroxylierung in die aktive Form 25-Hydroxycholecalciferol und in den Nieren weiter zu 1,25-Hydroxycholecalciferol umgewandelt. 1,25-Hydroxycholecalciferol ist der für die Steigerung der Calciumresorption verantwortliche Metabolit. Nicht metabolisiertes Vitamin D_3 wird in Fett- und Muskelgewebe gespeichert.

Elimination
Die Plasma-Halbwertszeit liegt in einer Größenordnung von mehreren Tagen; Vitamin D_3 wird über die Fäzes und den Urin ausgeschieden.

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 an 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 Foeten behandelter Ratten beobachtet sowie Hypocalcämie und Mortalität bei trächtigen weiblichen Tieren, die den Wurf austrugen.. Es gab keine Hinweise auf Teratogenität bei Dosen von 3,2 mg/kg/Tag bei Ratten und 10 mg/kg/Tag bei Kaninchen, allerdings sind nur von einer geringen Anzahl Kaninchen Daten verfügbar. Toxizität bei den Muttertieren verhinderte die Untersuchung höherer Dosen.. Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Calciumcarbonat/Vitamin D_3

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Filmtablette

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

Filmüberzug:
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000

Granulat
Isomalt (Ph.Eur.)
Xylitol
Sorbitol (Ph.Eur.)
Citronensäure
Natriumdihydrogencitrat
Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Zitronen-Aroma, MK/1000, 12181
Toptropic-Aroma, 306
Aspartam
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumascorbat
all-rac-alpha-Tocopherol
Stärke, modifiziert (Mais)
Sucrose
Mittelkettige Triglyzeride

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kombinationspackung, bestehend aus einem Umkarton mit
- Einer undurchsichtigen Blisterpackung (PVC/PE/PVDC/Aluminium) mit 4 Filmtabletten und
- 24 Beuteln (laminierte Aluminium-Papier-Folie) mit Granulat.

Packungsgrößen:

Monatspackung:
- 4 Filmtabletten und 24 Beutel.

Bündelpackung mit 3 Monatspackungen:
- 3 x (4 Filmtabletten und 24 Beutel).

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

anwerina Deutschland GmbH
Reichskanzler-Müller-Straße 21
68165 Mannheim
Deutschland
Tel.: +49 621-46 07 93 40
Fax: +49 621-46 07 93 41
E-Mail: information@anwerina.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

95942.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:16. April 2018

10. STAND DER INFORMATION

11. 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig