

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Actonel® 35 mg plus Calcium Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine hellorange Filmtablette enthält 35 mg Risedronsäure, Mononatriumsalz (Risedronat-Natrium), entsprechend 32,5 mg Risedronsäure.

Eine blaue Filmtablette enthält 1250 mg Calciumcarbonat, entsprechend 500 mg Calcium.

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Risedronat-Natrium Tabletten:

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

Calciumcarbonat Tabletten:

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,

Art und Dauer der Anwendung

Actonel 35 mg plus Calcium ist eine 2-Komponenten-Therapie, bestehend aus 7 Tabletten pro Blisterpackung: 1 Actonel 35 mg Filmtablette (hellorange Tablette) und 6 Calcium 500 mg Filmtabletten (blaue Tabletten). Actonel 35 mg 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.

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 für 6 Tage. Dieser siebentägige Zyklus wird dann jede Woche wiederholt.

Actonel 35 mg-Komponente (hellorange Tablette):

Die Actonel 35 mg Filmtablette sollte jede Woche stets am selben Wochentag eingenommen werden.

Die Resorption von Risedronat-Natrium wird durch Nahrungsmittel beeinflusst, daher sollten Patienten zur Sicherstellung einer ausreichenden Resorption die Filmtablette mit gewöhnlichem Trinkwasser morgens, mindestens 30 Minuten vor der ersten Aufnahme von Nahrung oder Getränken (ausgenommen gewöhnliches Trinkwasser) sowie anderer Arzneimittel einnehmen.

Die Filmtablette muss im Ganzen geschluckt und 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 gewöhnlichen Trinkwassers (≥ 120 ml). Patienten sollten sich nach der Tabletteneinnahme 30 Minuten lang nicht hinlegen (siehe Abschnitt 4.4).

Calcium 500 mg-Komponente (blaue Tablette):

Beginnend am Tag nach der Einnahme der Actonel 35 mg Filmtablette sollte für 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.

Patienten sollten für den Fall, dass sie die Einnahme der Actonel 35 mg Filmtablette (hellorange Tablette) versäumt haben, angewiesen werden, diese am nächsten Morgen entsprechend der Einnahmевorschrift einzunehmen. Am darauf folgenden 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 bleibenden 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.

Ältere Patienten:

Da die Zielgruppe postmenopausale Frauen sind, ist eine spezifische Dosierungsempfehlung für ältere Patienten nicht erforderlich. Dies wurde auch für sehr alte Patienten (75 Jahre und darüber) nachgewiesen.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Für Patienten mit geringer bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Risedronat-Natrium ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Risedronat-Natrium, Calciumcarbonat oder einem der sonstigen Bestandteile
Hypokalziämie (siehe Abschnitt 4.4)
Hyperkalziämie
Hyperkalziurie
Nephrolithiasis
Schwangerschaft und Stillzeit
Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 $\leq -2,5$ Standardabweichungen (SD)) und/oder einer vorhandenen Fraktur verbunden.

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

Hinweise, die die Wirksamkeit von Bisphosphonaten einschließlich Risedronat-Natrium bei sehr alten Frauen (> 80 Jahre) unterstützen, sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

Einige Bisphosphonate wurden mit Ösophagitis und Ösophagus-Ulzera in Verbindung gebracht. Die Einnahmевorschriften sind daher genau zu befolgen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit Ösophagus-Erkrankungen in der Anamnese, die die ösophageale Passage oder Entleerung verzögern, wie z. B. Strikturen oder Achalasie, oder bei Patienten, die nicht in der Lage sind, mindestens 30 Minuten lang nach Einnahme der Filmtablette aufgerichtet zu sitzen oder zu stehen, sollte Risedronat-Natrium aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrung innerhalb dieser Patientengruppe mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Der verordnende Arzt sollte diese Patienten besonders auf die Beachtung der Einnahmевorschriften hinweisen.

Eine Hypokalziämie ist vor Einleitung der Actonel 35 mg plus Calcium-Therapie zu behandeln. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels (wie Funktionsstörungen der Nebenschilddrüse, Hypovitaminose D) sind bei Beginn der Actonel 35 mg plus Calcium-Therapie ebenfalls zu behandeln.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Interaktionsstudien durchgeführt; jedoch zeigten sich keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln in den klinischen Studien. Unter den Patienten der Phase-III-Osteoporose-Studien mit täglicher Einnahme von Risedronat-Natrium wurde bei 33 % die Anwendung von Acetylsalicylsäure bzw. bei 45 % von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) erfasst. In der Phase-III-Studie mit wöchentlicher Einnahme wurde bei 57 % bzw. 40 % der Patienten über die Anwen-

derung von Acetylsalicylsäure bzw. NSAR berichtet. Bei den regelmäßigen Anwendern (an 3 oder mehr Tagen pro Woche) war die Inzidenz unerwünschter Wirkungen im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts bei den mit Risedronat-Natrium behandelten Patienten ähnlich jener bei den Kontrollpatienten.

Bei Bedarf kann Risedronat-Natrium gleichzeitig mit einer Estrogensubstitution angewandt werden.

Nahrungsmittel, Getränke (ausgenommen gewöhnliches Trinkwasser) und Arzneimittel mit mehrwertigen Kationen (z. B. Calcium, Magnesium, Eisen sowie Aluminium) können die Resorption von Risedronat-Natrium beeinträchtigen und dürfen daher nicht gleichzeitig eingenommen werden. Die Risedronat-Natrium enthaltende Tablette (hellorange Tablette) sollte deshalb morgens mindestens 30 Minuten vor der ersten Aufnahme von Nahrung oder Getränken sowie anderer Arzneimittel eingenommen werden.

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

Diuretika vom Thiazid-Typ vermindern die Harnausscheidung von Calcium. Wegen des erhöhten Hyperkalziämierisikos sollte der Calcium-Blutspiegel während einer Thiazid-Begleitmedikation regelmäßig kontrolliert werden.

Systemische Corticosteroide 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.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden kann sich deren Toxizität durch eine Hyperkalziämie erhöhen. Aus diesem Grund müssen entsprechende Patienten bezüglich Elektrokardiogramm (EKG) und Calcium-Blutspiegel überwacht werden.

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

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

Tabelle 1
Unerwünschte Wirkungen, die in den bis zu 3 Jahren dauernden Phase III-Osteoporosestudien häufig (> 1/100, < 1/10) beobachtet wurden und deren Zusammenhang mit Risedronat-Natrium als möglich oder wahrscheinlich beurteilt wurde.^{a, b}

Körpersystem	Ein-Jahres-Studie		Studien mit bis zu dreijähriger Dauer	
	Risedronat-Natrium 35 mg/Woche % (N = 485)	Risedronat-Natrium 5 mg/Tag % (N = 480)	Risedronat-Natrium 5 mg/Tag % (N = 5020)	Placebo (%) (N = 5048)
Körper als Ganzes				
Schmerz	1,2	0,8	0,6	0,5
Verdauungssystem				
Dyspepsie	3,5	4,2	4,5	4,1
Übelkeit	2,9	4,2	4,3	4,0
Bauchschmerzen	2,5	3,5	3,5	3,3
Obstipation	1,9	2,1	5,0	4,8
Diarrhoe	1,6	1,9	3,0	2,7
Magen-Darm-Störungen	1,6	1,0	0,9	0,8
Bewegungsapparat				
Muskuloskelettläre Schmerzen	3,7	3,1	2,1	1,9
Nervensystem				
Kopfschmerzen	1,0	1,3	1,8	1,4

^a Nach Beurteilung des Prüfarztes

^b Unerwünschte Wirkungen sind erfasst, wenn sie in einer Häufigkeit von > 1/100 und < 1/10 in einer der beiden Behandlungsgruppen der einjährigen Studie oder in > 1/100 und < 1/10 der Patienten, die mit täglich 5 mg Risedronat-Natrium behandelt wurden, auftraten und ihre Häufigkeit höher lag als bei den Patienten, die in den bis zu drei Jahre dauernden Studien Placebo erhielten.

Tabelle 2
Unerwünschte Wirkungen, die in den bis zu drei Jahren dauernden Phase III-Osteoporosestudien gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) beobachtet wurden, deren Zusammenhang mit Risedronat-Natrium als möglich oder wahrscheinlich beurteilt wurde^a und die mit Bisphosphonaten in Verbindung gebracht werden.

Körpersystem	Ein-Jahres-Studie		Studien mit bis zu dreijähriger Dauer	
	Risedronat-Natrium 35 mg/Woche % (N = 485)	Risedronat-Natrium 5 mg/Tag % (N = 480)	Risedronat-Natrium 5 mg/Tag % (N = 5020)	Placebo % (N = 5048)
Verdauungssystem				
Ösophagitis	0,6	0,6	0,9	0,9
Ösophagus-Ulkus	0,2	0,0	0,2	0,2
Gastritis	0,0	1,0	0,9	0,7
Dysphagie	0,0	0,4	0,4	0,2
Duodenitis	0,0	0,4	0,2	0,1
Glossitis	0,0	0,2	< 0,1	0,1
Ösophagusstriktur	0,0	0,2	< 0,1	0,0

^a Nach Beurteilung des Prüfarztes

Risedronat-Natrium darf nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Risedronat-Natrium:

In einer einjährigen, doppelblinden, multi-zentrischen Studie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, in der die tägliche Einnahme von Risedronat-Natrium 5 mg mit der einmal wöchentlichen Einnahme von Risedronat-Natrium 35 mg verglichen wurde, waren Sicherheits- und Verträglichkeits-Profile der beiden Arzneimittel ähnlich. In 9 Phase III-Osteoporose-Studien mit bis zu 3 Jahren Dauer waren insgesamt die Sicherheits- und Verträglichkeits-Profile von täglich eingenommenen Risedronat-Natrium 5 mg Filmtabletten und Placebo ähnlich. Die Mehrzahl der in klinischen Studien beobachteten unerwünschten Wirkungen war leicht bis mäßig und erforderte in der Regel keinen Behandlungsabbruch.

Siehe Tabelle 1 und 2

Zusätzlich wurde während klinischer Studien Folgendes berichtet:

Augenerkrankungen:
Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100): Iritis

Untersuchungen (Leber und Galle betreffend):

Selten (> 1/10.000, < 1/1.000): abnorme Leberfunktionswerte

Laborbefunde:

Frühe, vorübergehende, asymptomatische und leichte Verminderungen der Calcium- und Phosphatkonzentrationen im Serum wurden bei einigen Patienten beobachtet.

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung berichtet: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr selten (< 1/10.000): Überempfindlichkeit und Hautreaktionen, einschließlich Quincke-Ödem, generalisiertem Hautausschlag und bullösen Hautreaktionen, einige davon schwer.

Für Calciumcarbonat:

Die folgenden zusätzlichen unerwünschten Wirkungen wurden beschrieben:

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Gelegentlich: Hyperkalziämie und Hyperkalziurie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Selten: Blähungen

4.9 Überdosierung

Es liegen keine spezifischen Informationen über die Behandlung einer akuten Überdosierung mit Risedronat-Natrium vor.

Verminderungen der Serum-Calciumwerte nach erheblicher Überdosierung sind zu erwarten. Bei einigen dieser Patienten können auch Zeichen und Symptome einer Hypokalziämie auftreten.

Zur Bindung von Risedronat-Natrium 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 Risedronat-Natrium in Erwägung gezogen werden.

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

Behandlung der Hyperkalziämie: Die Behandlung mit Calcium ist abbrechen, ebenso eine Behandlung mit Thiazid-Diuretika, Lithium, Vitamin A, Vitamin D und Herzglykosiden. Bei Patienten mit Bewusstseinsstörungen soll der Magen entleert werden. Rehydratation und, entsprechend der Schwere, isolierte oder kombinierte Behandlung mit Schleifendiuretika, Bisphosphonaten, Calcitonin und Corticosteroiden. Die Serumelektrolyte, Nierenfunktion und Diurese müssen überwacht werden. In schweren Fällen sollten ein EKG aufgenommen und der ZVD (zentraler Venendruck) verfolgt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate und Calcium, Sequenzialpräparate
ATC Code: M05BB

Risedronat-Natrium 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. In präklinischen Untersuchungen zeigte Risedronat-Natrium eine ausgeprägte anti-osteoklastäre und antiresorptive Aktivität und eine dosisabhängige Erhöhung der Knochendichte und biomechanischen Skelettfestigkeit. Die Aktivität von Risedronat-Natrium wurde in pharmakodynamischen und klinischen Studien mittels Messungen von biochemischen Markern des Knochenumsatzes bestätigt. Der Knochenumsatz ist 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 Risedronat-Natrium einmal wöchentlich 35 mg und Risedronat-Natrium 5 mg täglich ähnlich.

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

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose:

Eine Anzahl von Risikofaktoren ist mit einer postmenopausalen Osteoporose assoziiert, dazu zählen u. a. eine erniedrigte Knochen-

masse, 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, multi-zentrischen Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde anhand der Wirkung auf die mittlere Änderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule nachgewiesen, dass Risedronat-Natrium einmal wöchentlich 35 mg (n=485) gleich wirksam wie Risedronat-Natrium 5 mg täglich (n=480) ist.

Das klinische Programm für Risedronat-Natrium 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=3661) umfassten postmenopausale Frauen unter 85 Jahren mit vorbestehenden vertebralem Frakturen. Eine dreijährige Behandlung mit 5 mg Risedronat-Natrium pro Tag senkte das Risiko für neue Wirbelkörperfrakturen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei Frauen mit mindestens zwei vorbestehenden vertebralem Frakturen verminderte sich das relative Risiko, eine neue Wirbelkörperfraktur zu erleiden, um 49 %, bei Frauen mit mindestens einer vorbestehenden vertebralem Fraktur um 41 % (die Inzidenz neuer Wirbelkörperfrakturen war 18,1 % bzw. 11,3 % in der Risedronat-Natriumgruppe 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 Risedronat-Natrium 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 vertebralem 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) 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-skelettal-er Risikofaktor für Hüftfrakturen vorlag oder sie eine niedrige Knochenmineraldichte am Schenkelhals hatten. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit

zwischen Risedronat-Natrium und Placebo zeigte sich nur bei Zusammenfassung der beiden Dosisgruppen 2,5 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 T-Score $\leq -2,5$ SD (NHANES III) und zumindest einer vorbestehenden vertebraalen Fraktur verringerte eine dreijährige Behandlung mit Risedronat-Natrium das Risiko für Hüftfrakturen um 46% im Vergleich zur Kontrollgruppe (Hüftfrakturinzidenz in den zusammengefassten Risedronat-Natrium-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-skeletaler Faktoren für Hüftfrakturen.

Eine Analyse der Daten aus diesen Studien (sekundärer Endpunkt) zeigte eine Abnahme des Risikos für neue vertebraale Frakturen bei Patienten mit erniedrigter Knochenmineraldichte am Schenkelhals und ohne vorbestehender vertebraaler Fraktur wie auch bei Patienten mit erniedrigter Knochenmineraldichte am Schenkelhals mit oder ohne vorbestehender vertebraaler Fraktur.

- Die tägliche Einnahme von 5 mg Risedronat-Natrium über 3 Jahre führte im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer Erhöhung der Knochenmineraldichte (BMD) an Lendenwirbelsäule, Schenkelhals, Trochanter und Unterarm und zum Erhalt der Knochenmineraldichte im mittleren Radius.
- Im Anschluss an eine dreijährige Behandlungsphase mit täglich 5 mg Risedronat-Natrium trat während einer einjährigen Nachbeobachtungsphase eine schnelle Reversibilität der durch Risedronat-Natrium verursachten Hemmung der Knochenumbaurate ein.
- Knochenbiopsieproben von postmenopausalen Frauen, die 2–3 Jahre lang mit täglich 5 mg Risedronat-Natrium behandelt worden waren, zeigten erwartungsgemäß eine mäßige Abnahme des Knochenumsatzes. Der während der Behandlung mit Risedronat-Natrium gebildete Knochen zeigte eine normale Lamellenstruktur und eine normale Knochenmineralisation. Diese Ergebnisse 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 Risedronat-Natrium-Gruppe noch in der Kontrollgruppe Hinweise auf behandlungsbedingte Magen-, Zwölffingerdarm- oder

Ösophagus-Ulzera; obgleich gelegentlich eine Duodenitis in der Risedronat-Natrium-Gruppe beobachtet wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach oraler Gabe erfolgt die Resorption von Risedronat-Natrium verhältnismäßig schnell ($t_{max} \sim 1$ 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 Risedronat-Natrium zusammen mit Nahrung eingenommen wird. Die Bioverfügbarkeit war bei Frauen und Männern ähnlich.

Im Gastrointestinaltrakt werden etwa 30 % der eingenommenen Calciumdosis resorbiert.

Verteilung:

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

99% des Körpercalciums befindet sich in der harten Struktur der Knochen und Zähne. Das restliche 1 % befindet sich in den intra- und extrazellulären Flüssigkeiten. Etwa 50 % des gesamten Blut-Calcium-Gehaltes liegen in der physiologisch aktiven ionisierten Form vor, wobei etwa 10 % als Citrat-, Phosphat- oder anderer Anionenkomplex und die restlichen 40 % gebunden an Proteine, hauptsächlich Albumin, vorliegen.

Metabolismus:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine systemische Metabolisierung von Risedronat-Natrium.

Elimination:

Etwa die Hälfte der resorbierten Risedronat-Natrium-Dosis wird innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden, und 85 % einer intravenös angewendeten Dosis wird nach 28 Tagen im Urin wiedergefunden. Die mittlere renale Clearance beträgt 105 ml/min und die mittlere Gesamt-Clearance 122 ml/min, wobei der Unterschied wahrscheinlich einer Clearance aufgrund der Knochenadsorption zuzuschreiben ist. Die renale Clearance ist nicht konzentrationsabhängig, und es besteht eine lineare Beziehung zwischen der renalen Clearance und der Kreatinin-Clearance. Nicht resorbiertes Risedronat-Natrium wird unverändert mit den Fäzes ausgeschieden. Nach oraler Anwendung zeigt die Konzentrations-Zeit-Kurve drei Eliminationsphasen mit einer terminalen Halbwertszeit von 480 Stunden.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Untersuchungen an Ratten und Hunden wurden dosisabhängige lebertoxische Effekte von Risedronat-Natrium beobachtet, in erster Linie als Enzymanstieg, bei der Ratte mit histologischen Veränderungen. Die klinische Relevanz dieser Beobach-

tungen ist unbekannt. Testikuläre Toxizität trat bei Ratten und Hunden bei oralen Dosen von 20 mg/kg/Tag bzw. 8 mg/kg/Tag auf. 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 nahe an der klinischen Exposition lagen, Veränderungen der Verknöcherung von Sternum und/oder Schädel der Föten behandelter Ratten beobachtet sowie Hypokalziämie und Mortalität bei trächtigen weiblichen Tieren, die den Wurf austrugen. Es gab keine Hinweise auf Teratogenität bei Dosen von 3,2 mg/kg/Tag bei Ratten und 10 mg/kg/Tag bei Kaninchen, allerdings sind nur von einer geringen Anzahl Kaninchen Daten verfügbar. Toxizität bei den Muttertieren verhinderte die Untersuchung höherer Dosen. Präklinischen Daten, basierend auf konventionellen Studien zur Genotoxizität und Kanzerogenität, lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Für Calciumcarbonat gibt es keine relevanten Informationen bezüglich Arzneimittelsicherheit zusätzlich zu dem was in anderen Teilen der Fachinformation erwähnt ist.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Sonstige Bestandteile

Risedronat-Natrium Filmtablette

Tablettenkern:

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

Filmüberzug:

Dri-Klear [Hypromellose, Macrogol 400, Hyprollose, Macrogol 8000, Siliciumdioxid]
Chroma-Tone White DDB-7536W [Titandioxid (E 171), Hypromellose],
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Calciumcarbonat Filmtablette

Tablettenkern:

vorverkleisterte Stärke (Mais)
Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz
Indigocarmin (E 132)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Macrogol 3350
Hypromellose
Polysorbat 80
Opaspray Blue K-1-4213 [Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132), Hyprollose]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit Blisterpackungen aus klarer PVC/Aluminiumfolie.

Packungen mit 28 und 112 (4 x 28) Filmtabletten.

Klinikpackung mit 28 Tabletten.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

7. Pharmazeutischer Unternehmer

Procter & Gamble Pharmaceuticals –
 Germany GmbH
 Dr.-Otto-Röhm-Straße 2–4
 64331 Weiterstadt
 Telefon: 06151/877-0
 Telefax: 06151/895594

Mitvertrieb:

Aventis Pharma Deutschland GmbH
 Brünigstraße 50
 65926 Frankfurt am Main
 Postanschrift:
 Postfach 1109
 65796 Bad Soden am Taunus
 Telefon: 069/305-22044
 Telefax: 069/305-23100

Rhône-Poulenc Rorer Arzneimittel GmbH
 Nattermannallee 1
 50829 Köln

WICK Pharma
 Zweigniederlassung der
 Procter & Gamble GmbH
 Sulzbacher Straße 40
 65824 Schwalbach

8. Zulassungsnummer

61308.00.00

9. Datum der Zulassung

28.01.2005

10. Stand der Information

Februar 2005

**11. Verschreibungsstatus/
 Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55

88322 Aulendorf