

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Actonel® 30 mg Filmtabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Eine Filmtablette enthält 30 mg Risedronsäure, Mononatriumsalz (Natriumrisedronat), entsprechend 27,8 mg Risedronsäure.

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

**3. Darreichungsform**

Filmtablette

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

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung des Morbus Paget (Ostitis deformans)

**4.2 Dosierung,**

**Art und Dauer der Anwendung**

Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene beträgt eine Filmtablette Actonel 30 mg über 2 Monate. Ist eine Wiederholung der Behandlung erforderlich (nach einer mindestens 2-monatigen Behandlungspause), kann die erneute Therapie mit derselben Dosierung und Behandlungsdauer erfolgen. Die Resorption von Actonel 30 mg Filmtabletten wird durch Nahrungsmittel beeinflusst. Daher sollten Patienten zur Sicherstellung einer ausreichenden Resorption Actonel 30 mg Filmtabletten folgendermaßen einnehmen:

ENTWEDER

- morgens, mindestens 30 Minuten vor der erstmaligen Aufnahme von Nahrung oder Getränken (ausgenommen Wasser)

ODER

- zu einem beliebigen anderen Zeitpunkt des Tages mit mindestens zweistündigem Abstand zur Einnahme von Nahrung oder Getränken, aber spätestens 30 Minuten vor dem Zubettgehen.

Die Filmtabletten müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht gelutscht oder gekaut werden. Um die Passage der Filmtablette in den Magen zu unterstützen, sind Actonel 30 mg Filmtabletten in aufrechter Körperhaltung einzunehmen, zusammen mit einem Glas gewöhnlichen Wassers (≥ 120 ml). Patienten sollten sich nach der Tabletteneinnahme 30 Minuten lang nicht hinlegen (siehe 4.4, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Bei unzureichender Aufnahme von Calcium und Vitamin D mit der Nahrung sollte der Arzt die Verordnung von zusätzlichem Calcium oder Vitamin D in Erwägung ziehen, insbesondere auch, weil der Knochenumbau bei Morbus Paget signifikant erhöht ist.

**Ältere Patienten:**

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

**Kinder:**

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Actonel 30 mg Filmtabletten bei Kindern und Heranwachsenden wurde nicht untersucht.

**4.3 Gegenanzeigen**

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Natriumrisedronat oder einen der Hilfsstoffe. Hypokalzämie (siehe 4.4, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Schwangerschaft und Stillzeit. Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

**4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Nahrungsmittel, Getränke (ausgenommen gewöhnliches Wasser) und Arzneimittel mit mehrwertigen Kationen (z. B. Calcium, Magnesium, Eisen sowie Aluminium) können die Resorption von Actonel 30 mg Filmtabletten beeinträchtigen und dürfen daher nicht gleichzeitig eingenommen werden. Actonel 30 mg Filmtabletten sollten deshalb entweder mindestens 30 Minuten vor der erstmaligen Aufnahme von Nahrung oder Getränken oder zu einem beliebigen anderen Zeitpunkt des Tages mit mindestens zweistündigem Abstand zu jeglicher Aufnahme von Nahrung oder Getränken eingenommen werden.

Einige Bisphosphonate wurden mit Ösophagitis und Ösophagus-Ulzera in Verbindung gebracht. Die Einnahmевorschriften sind daher genau zu befolgen (siehe 4.2, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung). Bei Patienten mit Ösophagus-Erkrankungen in der Anamnese, die die ösophageale Passage oder Entleerung verzögern wie z. B. Striktur 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 Natriumrisedronat 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 Hypokalzämie ist vor Einleitung der Actonel-Therapie zu behandeln. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels (z. B. Funktionsstörungen der Nebenschilddrüse, Hypovitaminose D) sind bei Beginn der Actonel-Therapie ebenfalls zu behandeln.

**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.

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit mehrwertigen Kationen (z. B. Calcium, Magnesium, Eisen sowie Aluminium) beeinträchtigt die Resorption von Actonel 30 mg Filmtabletten (siehe 4.4, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

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

**4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen keine Daten zur Behandlung von schwangeren Frauen mit Natriumrisedronat vor. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Reproduktion haben toxische Effekte gezeigt (siehe 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit). Die Bedeutung dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt. Actonel darf während der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht eingenommen 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**

Die Mehrzahl der in klinischen Studien beobachteten unerwünschten Wirkungen waren leicht bis mäßig und erforderten in der Regel keinen Behandlungsabbruch.

Tabelle 1

Unerwünschte Wirkungen (> 1/100), deren Zusammenhang mit der Prüfmedikation als möglich oder wahrscheinlich beurteilt wurde\*, bei Patienten mit Morbus Paget, die Actonel oder Etidronsäure, Dinatriumsalz, erhielten.

	30 mg/Tag über 2 Monate Actonel (N=61)	400 mg/Tag über 6 Monate Etidronsäure, Dinatriumsalz (N=61)
	%	%
Allgemein		
Bauchschmerzen	6,6	3,3
Grippe-ähnliches Syndrom	1,6	0
Neoplasma	1,6	0
Schmerzen im Brustbereich	1,6	0
Verdauungssystem		
Diarrhoe	13,1	9,8
Nausea	8,2	4,9
Obstipation	3,3	1,6
Colitis	1,6	0
Elektrolyte und Stoffwechsel		
peripheres Ödem	1,6	0
Hypokalzämie	1,6	0
Gewichtsabnahme	1,6	0
Bewegungsapparat		
Arthralgie	9,8	8,2
Beinkrämpfe	1,6	0
Myasthenie	1,6	0
Knochenschmerzen	1,6	0
Nervensystem		
Benommenheit	1,6	0
Atemwege		
Apnoe	1,6	0
Bronchitis	1,6	0
Sinusitis	1,6	0
Haut		
Rash (flüchtige Hautrötung)	1,6	0

Sinnesorgane		
Amblyopie	1,6	0
Hornhautläsionen	1,6	0
Augentrockenheit	1,6	0
Tinnitus	1,6	0
Harn- und Geschlechtsorgane		
Nykturie	1,6	0

<sup>a</sup> Nach Beurteilung des Prüfarztes. Nur solche unerwünschten Wirkungen sind aufgeführt, deren Häufigkeit unter Natriumisedronat größer war als unter Etidronsäure, Dinatriumsalz.

Tabelle 2

Unerwünschte Ereignisse (> 1/1000), die in bis zu 3 Jahren dauernden Phase III-Osteoporosestudien beobachtet wurden, deren Zusammenhang mit der Prüfmedikation als möglich oder wahrscheinlich beurteilt wurde<sup>a</sup> und die mit Bisphosphonaten in Verbindung gebracht werden.

Körpersystem	Actonel 5 mg % (N=5020)	Placebo % (N=5048)
Verdauungssystem		
Ösophagitis	0,9	0,9
Gastritis	0,9	0,7
Dysphagie	0,4	0,2
Duodenitis	0,2	0,1
Ösophagus-Ulkus	0,2	0,2
Ösophagusstriktur	< 0,1	0,0
Glossitis	< 0,1	0,1

<sup>a</sup> Beurteilung durch den Prüfarzt

In klinischen Studien wurde gelegentlich eine Iritis berichtet.

**Laborbefunde:**

Frühe, vorübergehende, asymptomatische und leichte Verminderungen der Calcium- und Phosphatkonzentrationen im Serum wurden bei einigen Patienten beobachtet. In sehr seltenen Fällen wurde über abweichende Leberfunktionswerte berichtet.

**4.9 Überdosierung**

Es liegen keine spezifischen Informationen über die Behandlung einer Überdosierung mit Natriumisedronat vor.

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

Zur Bindung von Natriumisedronat und zur Reduzierung der Arzneimittelresorption sollten Milch oder Antazida, die Magnesium, Calcium oder Aluminium enthalten, verabreicht werden. Bei erheblicher Überdosierung ist eine Magenspülung zur Entfernung des nicht resorbierten Arzneimittelanteils in Erwägung zu ziehen.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung von Knochenkrankungen (M05 BA-Bisphosphonate).

Natriumisedronat 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.

**Morbus Paget:**

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

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

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

53 % der über 18 Monate beobachteten Patienten verblieben nach Einleitung einer einzigen 2-monatigen Behandlung mit Actonel 30 mg Filmtabletten in biochemischer Remission.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

**Resorption:**

Nach oraler Gabe erfolgt die Resorption verhältnismäßig schnell ( $t_{max}$  ~ 1 Stunde) und im untersuchten Bereich (2,5 bis 30 mg) dosisunabhängig. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Filmtablette beträgt 0,63 % und wird vermindert, wenn Natriumisedronat zusammen mit Nahrung verabreicht wird. Die Bioverfügbarkeit war bei Frauen und Männern ähnlich.

**Verteilung:**

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

**Metabolismus:**

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine systemische Metabolisierung von Natriumisedronat.

**Elimination:**

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

**Besondere Patientengruppen:**

**Ältere Patienten:**

Es ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In toxikologischen Untersuchungen an Ratten und Hunden wurde eine dosisabhängige Hepatotoxizität von Natriumisedronat beobachtet, primär 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 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 ähnlich der klinischen Exposition waren, Knochenveränderungen an Sternum und/oder Schädel der Föten behandelte Ratten beobachtet sowie Hypokalzämie und Mortalität bei trächtigen weiblichen Tieren, die den Wurf austrugen. Es gab keine Hinweise auf Teratogenität bei Dosen von 3,2 mg/kg/Tag bei Ratten und 10 mg/kg/Tag bei Kaninchen, allerdings sind nur von einer geringen Anzahl Kaninchen Daten verfügbar. Toxizität bei den Muttertieren verhinderte die Untersuchung höherer Dosen. Die vorliegenden Untersuchungen zur Genotoxizität und Kanzerogenität zeigten kein besonderes Risiko für den Menschen.

**6. Pharmazeutische Angaben**

**6.1 Hilfsstoffe**

**Tablettenkern:**

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Magnesiumstearat.

**Filmüberzug:**

Hypromellose, Macrogol 400, Hyprollose, Macrogol 8000, Siliciumdioxid, Titandioxid (E 171).

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

**6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

**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: (0 61 51) 8 77-0  
Telefax: (0 61 51) 89 55 94

Mitvertrieb:  
Aventis Pharma Deutschland GmbH  
65926 Frankfurt am Main  
Postanschrift:  
Postfach 11 09  
65796 Bad Soden am Taunus  
Telefon: (0 69) 3 05-2 20 44  
Telefax: (0 69) 3 05-2 31 00

**8. Zulassungsnummer**

48671.01.00

**9. Datum der Zulassung/  
Verlängerung der Zulassung**

13. 04. 2000

**10. Stand der Information**

Juli 2002

**11. Verschreibungsstatus/  
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Daher hat der pharmazeutische Unternehmer für dieses Arzneimittel der zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht gemäß § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der  
Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55  
88322 Aulendorf