1. Bezeichnung des Arzneimittels

Risedronat STADA® 35 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
1 Filmtablette enthält 1,9 mg Lactose.

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 der Oberseite.

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 (siehe Abschnitt 5.1),
- Behandlung der Osteoporose bei Männern mit hohem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 1-mal wöchentlich 1 Tablette p.o. Die Tablette sollte stets am selben Wochentag eingenommen werden.

Art der Anwendung
Die Resorption von Mononatriumrisedronat wird durch Nahrungsmittel beeinflusst, daher sollten Patienten zur Sicherstellung einer ausreichenden Resorption Risedronat STADA® wie folgt einnehmen:

- Vor dem Frühstück: mindestens 30 Minuten vor der ersten Aufnahme von Nahrung, anderen Arzneimitteln oder Getränken (ausgenommen gewöhnliches Trinkwasser) am Tag.

Patienten sollten für den Fall des Vergessens einer Einnahme angewiesen werden, noch am selben Tag, an dem sie dies feststellen, 1 Tablette Risedronat STADA® einzunehmen. Anschließend sollten die Patienten die 1-mal wöchentliche Tabletteneinnahme wieder an dem zuvor gewohnten Wochentag fortsetzen. Es dürfen nicht 2 Tabletten an einem Tag eingenommen werden.

Die Tablette muss im Ganzen geschluckt und darf nicht gelutscht oder gekaut werden. Um die Passage der Tablette in den Magen zu unterstützen, ist Risedronat STADA® in aufrechter Körperhaltung (im Stehen oder Sitzen) mit einem Glas gewöhnlichem Trinkwasser (≥ 120 ml) einzunehmen. Die Patienten sollen sich nach der Tabletteneinnahme 30 Minuten lang nicht hinlegen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei unzureichender Aufnahme von Calcium und Vitamin D mit der Nahrung sollte die zusätzliche Gabe von Calcium und Vitamin D in Erwägung gezogen werden.

Dauer der Anwendung
Die optimale Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung bei Osteoporose ist nicht festgelegt. Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen auf Grundlage des Nutzens und potenzieller Risiken von Risedronat STADA® für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

Ältere Patienten
Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig, da Bioverfügbarkeit, Verteilung und Ausscheidung bei älteren (> 60 Jahre) und jüngeren Patienten vergleichbar waren. Dies wurde auch in der postmenopausalen Population aus Patienten im Alter ab 75 Jahren nachgewiesen.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Mononatriumrisedronat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4),
- Schwangerschaft und Stillzeit,
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nahrungsmittel, Getränke (ausgenommen gewöhnliches Trinkwasser) und Arzneimittel mit mehrwertigen Kationen (z.B. Calcium, Magnesium, Eisen sowie Aluminium) beeinträchtigen die Resorption von Bisphosphonaten und sollten daher nicht gleichzeitig mit Risedronat STADA® eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Um die gewünschte Wirksamkeit zu erzielen, ist eine strikte Einhaltung der Einnahmevorschriften notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

Die Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei der Behandlung der Osteoporose ist mit dem Vorliegen eines erniedrigten Knochenmineralgehaltes 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.

Daten, die die Wirksamkeit von Bisphosphonaten einschließlich Mononatriumrisedronat bei älteren Patienten (> 80 Jahren) unterstützen, sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

Bisphosphonate wurden mit Ösophagitis, Gastritis, Ösophagus- und gastroduodenalen Ulzera in Verbindung gebracht. Vorsicht ist daher geboten:

- bei Patienten mit Ösophagus-Erkrankungen in der Anamnese, die die ösophageale Passage oder Entleerung verzögern, wie z.B. Striktur oder Achalasie,
- bei Patienten, die nicht in der Lage sind, mindestens 30 Minuten lang nach Einnahme der Tablette aufrecht zu sitzen oder zu stehen,
- falls Mononatriumrisedronat Patienten mit aktiven oder kürzlich aufgetretenen ösophagealen oder Oberbauchbeschwerden verordnet wird (eingeschlossen bekannter Barrett-Ösophagus).

Der verordnende Arzt sollte die Patienten besonders auf die Beachtung der Einnahmevorschriften hinweisen sowie von Anzeichen und Symptomen einer möglichen ösophagealen Reaktion. Die Patienten sollten angewiesen werden, rechtzeitig ärztlichen Rat zu suchen, wenn sich bei ihnen Symptome einer Ösophagusreizung entwickeln wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken, retrosternale Schmerzen oder neu auftretendes oder sich verschlimmerndes Sodbrennen.

Eine Hypokalzämie ist vor Einleitung der Risedronat STADA®-Therapie zu behandeln. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels (wie z.B. Funktionsstörungen der Nebenschilddrüse, Hypovitaminose D) sind bei Beginn der Risedronat STADA®-Therapie ebenfalls zu behandeln.

Kieferknochennekrosen
Über Osteonekrosen im Kieferbereich, üblicherweise im Zusammenhang mit einer Zahnextraktion und/oder einer lokalen Infektion (einschließlich Osteomyelitis), wurde bei Krebspatienten berichtet, deren Behandlungsschemata vorwiegend intravenös verabreichte Bisphosphonate einschlossen. Viele dieser Patienten erhielten zusätzlich eine Chemotherapie und Glukokortikoide. Osteonekrosen des Kiefers wurden auch bei Osteoporosepatienten berichtet, die orale Bisphosphonate erhielten.

Bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren (z.B. Krebserkrankung, Chemotherapie, Strahlentherapie, Glukokortikoide, schlechte Mundhygiene) sollte vor einer Behandlung mit Bisphosphonaten eine Zahnuntersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung erwogen werden.

Während der Behandlung sollten diese Patienten invasive Dentaleingriffe soweit möglich vermeiden. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose im Kieferbereich entwickeln, könnte ein kieferchirurgischer Eingriff diesen Zustand verschlechtern. Für Patienten, die eine zahnärztliche Maßnahme benötigen, stehen keine Daten zur Verfügung, ob die Unterbrechung der Behandlung mit Bisphosphonaten das Risiko für Osteonekrosen im Kieferbereich reduziert.
Die klinische Bewertung durch den behandelnden Arzt sollte Grundlage für den Be-

handlungsplan eines jeden Patienten sein und auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung basieren.

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.

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.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Risedronat STADA® nicht einnehmen.

Risedronat STADA® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt; jedoch zeigten sich keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln in den klinischen Studien. In den Phase-III-Studien zur Osteoporose mit täglicher Einnahme von Mononatriumrisedronat gaben 33% der Patienten die Einnahme von Acetylsalicylsäure bzw. 45% die Einnahme von NSAR an. In der Phase-III-Studie mit 1-mal wöchentlicher Einnahme bei postmenopausalen Frauen gaben 57% bzw. 40% der Patienten die Einnahme von Acetylsalicylsäure bzw. NSAR an. Bei den regelmäßigen Anwendern (an 3 oder mehr Tagen pro Woche) von Acetylsalicylsäure oder NSAR war die Inzidenz unerwünschter Wirkungen im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts bei den mit Mononatriumrisedronat behandelten Patienten und den Kontrollpatienten ähnlich.

Bei Bedarf kann Mononatriumrisedronat bei Frauen gleichzeitig mit einer Estrogensubstitution angewandt werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit mehrwertigen Kationen (z.B. Calcium, Magnesium, Eisen sowie Aluminium) beeinträchtigt die Resorption von Mononatriumrisedronat (siehe Abschnitt 4.4).

Mononatriumrisedronat wird nicht im Körper systemisch metabolisiert, induziert keine CYP P450-Enzyme und weist eine geringe Proteinbindung auf.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Mononatriumrisedronat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Untersuchungen an Tieren deuten darauf hin, dass eine geringe Menge Mononatriumrisedronat in die Muttermilch übergeht. Mononatriumrisedronat darf nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit eingenommen werden.

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

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen festgestellt.

4.8 Nebenwirkungen

Mononatriumrisedronat wurde in klinischen Studien der Phase III bei mehr als 15.000 Patienten untersucht. Die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen waren in der Mehrzahl leicht bis mäßig und erforderten in der Regel keinen Behandlungsabbruch.

Unerwünschte Ereignisse, die in klinischen Studien der Phase III bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose unter bis zu 36-monatiger Behandlung mit Mononatriumrisedronat 5 mg täglich (n = 5020) oder Placebo (n = 5048) berichtet wurden und deren Zusammenhang mit Mononatriumrisedronat als möglich oder wahrscheinlich beurteilt wurde, sind nachstehend aufgelistet und werden folgenden Häufigkeiten zugrunde gelegt (Inzidenzen im Vergleich zu Placebo sind in Klammern angegeben):
sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Iritis*.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Obstipation (5,0% vs. 4,8%), Dyspepsie (4,5% vs. 4,1%), Übelkeit (4,3% vs. 4,0%), Bauchschmerzen (3,5% vs. 3,3%), 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%), Ösophagus-Ulkus (0,2% vs. 0,2%).
Selten: Glossitis (<0,1% vs. 0,1%), Ösophagusstriktur (<0,1% vs. 0,0%).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (2,1% vs. 1,9%).

Untersuchungen
Selten: Leberwerte außerhalb des Normbereichs*.

* Keine relevanten Inzidenzen aus Phase-III-Osteoporose-Studien; die Häufigkeitsangaben basieren auf unerwünschten Ereignissen/Laborbefunden/ Medikamentenreexpositionen aus klinischen Studien früherer Phasen.

In einer einjährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, in der die tägliche Einnahme von Mononatriumrisedronat 5 mg (n = 480) mit der 1-mal wöchentlichen Einnahme von Mononatriumrisedronat 35 mg (n = 485) verglichen wurde, waren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile insgesamt vergleichbar. Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen, deren Auftreten nach Meinung der Prüfärzte möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit dem Arzneimittel stand, wurden beobachtet (Inzidenz in der Mononatriumrisedronat-35-mg-Gruppe größer als in der Mononatriumrisedronat-5-mg-Gruppe): gastrointestinale Störungen (1,6% vs. 1,0%) und Schmerzen (1,2% vs. 0,8%).

In einer zweijährigen Studie bei Männern mit Osteoporose waren insgesamt die Sicherheit und Verträglichkeit zwischen Behandlungs- und Plazebogruppe vergleichbar. Die Nebenwirkungen deckten sich mit den zuvor bei Frauen beobachteten Nebenwirkungen.

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

Die folgenden zusätzlichen unerwünschten Ereignisse wurden nach der Markteinführung berichtet:

Augenerkrankungen
nicht bekannt: Iritis, Uveitis.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Selten: Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wir-

kung der Substanzklasse der Bisphosphonate).
Sehr selten: Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate).
Nicht bekannt: Osteonekrose des Kiefers.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Nicht bekannt: Überempfindlichkeits- und Hautreaktionen einschließlich Angioödem, generalisiertem Exanthem, Urtikaria, bullösen Hautreaktionen und leukozytoklastischer Vaskulitis, in einigen Fällen schwer verlaufend, darunter Einzelfälle von Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse. Haarausfall.

Erkrankungen des Immunsystems
Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktion.

Leber- und Gallenerkrankungen
Nicht bekannt: Schwere Lebererkrankungen. In den meisten der berichteten Fälle wurden die Patienten auch mit anderen Arzneimitteln behandelt, von denen bekannt ist, dass sie Leberschäden verursachen.

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

Es liegen keine spezifischen Informationen über die Behandlung einer Überdosierung mit Mononatriumrisedronat 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 Risedronat und Verringerung der Resorption von Mononatriumrisedronat sollten Milch oder Antazida, die Magnesium, Calcium oder Aluminium enthalten, verabreicht werden. Bei erheblicher Überdosierung ist eine Magenspülung zur Entfernung des nicht resorbierten Mononatriumrisedronats in Erwägung zu ziehen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate
ATC-Code: M05 BA07

Mononatriumrisedronat ist ein Pyridinyl-Bisphosphonat, das an Knochen-Hydroxylapatit bindet und die osteoklastäre Knochenresorption hemmt. Der Knochenumsatz ist verringert, während die Osteoblastenaktivität und die Knochenmineralisation erhalten bleiben. In präklinischen Untersuchungen zeigte Mononatriumrisedronat eine ausgeprägte antiosteoklastäre und antiresorptive Aktivität und eine dosisabhängige Erhöhung der Knochendichte und biomechanischen Skelettfestigkeit. Die Aktivität von Mononatriumrisedronat wurde in pharmakodynamischen und klinischen Studien mittels Messungen von biochemischen Markern des Knochenumsatzes bestätigt. In Untersuchungen bei postmenopausalen Frauen wurde deren Abnahme innerhalb eines Monats beobachtet und erreichte ein Maximum in 3 – 6 Monaten. Die Abnahme der biochemischen Marker des Knochenumsatzes zum Zeitpunkt 12 Monate war unter Mononatriumrisedronat 1-mal wöchentlich 35 mg und Mononatriumrisedronat 5 mg täglich ähnlich.
In einer Untersuchung bei Männern mit Osteoporose wurden Abnahmen der biochemischen Knochenumsatz-Marker vom frühesten Untersuchungszeitpunkt nach 3 Monaten an über den gesamten Zeitraum bis zum 24. Monat beobachtet.

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose
Eine Anzahl von Risikofaktoren ist mit einer postmenopausalen Osteoporose assoziiert, dazu zählen u. a. eine erniedrigte Knochenmasse, ein erniedrigter Knochenmineralgehalt, früh einsetzende Menopause, Rauchen in der Anamnese und eine familiäre Osteoporosebelastung. Die klinische Folge einer Osteoporose sind Frakturen. Das Frakturrisiko steigt mit der Anzahl der Risikofaktoren.

In einer einjährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde anhand der Wirkung auf die mittlere BMD-Änderung in der Lendenwirbelsäule nachgewiesen, dass 35 mg Mononatriumrisedronat 1-mal wöchentlich (n = 485) gleich wirksam wie Mononatriumrisedronat 5 mg täglich (n = 480) ist.

Das klinische Programm für Mononatriumrisedronat bei 1-mal täglicher Einnahme untersuchte den Effekt von Mononatriumrisedronat 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 Vitamin D (sofern die Spiegel zu Behandlungsbeginn niedrig waren). Das absolute und relative Risiko für neue Wirbelkörper- und Hüftfrakturen wurde anhand der Analyse der Zeit bis zum ersten Frakturereignis bestimmt.

- Zwei Placebo-kontrollierte Studien (n = 3661) umfassten postmenopausale Frauen unter 85 Jahren mit vorbestehenden vertebralen Frakturen. Eine dreijährige Behandlung mit 5 mg Mononatriumrisedronat pro Tag senkte das Risiko für neue Wirbelkörperfrakturen im Vergleich zur Kontrollgruppe.
  Bei Frauen mit mindestens zwei oder einer vorbestehenden vertebralen Fraktur verminderte sich das relative Risiko um 49% bzw. 41% (die Inzidenz neuer Wirbelkörperfrakturen war 18,1% bzw. 11,3% in der Mononatriumrisedronatgruppe gegenüber 29,0% bzw. 16,3% in der Kontrollgruppe). Der Behandlungseffekt zeigte sich bereits am Ende des ersten Behandlungsjahres. Ein Nutzen wurde auch für jene Frauen nachgewiesen, die zu Studienbeginn multiple Frakturen hatten. Unter 5 mg Mononatriumrisedronat pro Tag verringerte sich ebenfalls der jährliche Verlust an Körpergröße im Vergleich zur Kontrollgruppe.
- Zwei weitere Placebo-kontrollierte Studien schlossen postmenopausale Frauen über 70 Jahren mit oder ohne vorbestehende vertebrale 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 aufwiesen. Frauen, die 80 Jahre oder älter waren, konnten in die Studien aufgenommen werden, falls bei ihnen mindestens ein nicht-skelettaler Risikofaktor für Hüftfrakturen vorlag oder sie eine niedrige Knochenmineraldichte am Schenkelhals hatten. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Mononatriumrisedronat und Placebo zeigt sich nur bei Zusammenfassung der beiden Behandlungsgruppen 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 T-Score ≤ – 2,5 SD (NHANES III) für die Schenkelhals-BMD und zumindest einer vorbestehenden vertebralen Fraktur verringerte eine dreijährige Behandlung mit Mononatriumrisedronat das Risiko für Hüftfrakturen um 46% im Vergleich zur Kontrollgruppe (Hüftfrakturinzidenz in den zusammengefassten Mononatriumrisedronat-Gruppen 2,5 mg und 5 mg war 3,8%, in der Placebo-Gruppe 7,4%)
  – Die Daten lassen vermuten, dass demgegenüber bei sehr alten Patienten (≥ 80 Jahren) ein geringerer Schutz beobachtet werden könnte. Dies ist möglicherweise eine Folge der mit fortschreitendem Alter zunehmenden Bedeutung nicht-skelettaler Faktoren für Hüftfrakturen. Sekundäre Endpunktanalysen der Daten aus diesen Studien zeigten eine Abnahme des Risikos für neue vertebrale Frakturen bei Patienten mit erniedrigter Knochenmineraldichte am Schenkelhals ohne vertebrale Fraktur wie auch bei Patienten mit erniedrigter Knochenmineraldichte am Schenkelhals mit oder ohne vertebrale Fraktur.
- Die tägliche Einnahme von 5 mg Mononatriumrisedronat über 3 Jahre führte im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer Erhöhung der Knochenmineraldichte (BMD) an Lendenwirbelsäule, Schenkelhals, Trochanter und Handgelenk und zum Erhalt der Knochenmineraldichte im mittleren Radiusschaft.

- Im Anschluss an eine dreijährige Behandlungsphase mit täglich 5 mg Mononatriumrisedronat trat während einer einjährigen Nachbeobachtungsphase eine schnelle Reversibilität der durch Mononatriumrisedronat verursachten Hemmung der Knochenumbaurate ein.
- Knochenbiopsieproben von postmenopausalen Frauen, die 2 – 3 Jahre lang mit täglich 5 mg Mononatriumrisedronat behandelt worden waren, zeigten eine erwartete, mäßige Abnahme des Knochenumsatzes. Der während der Behandlung mit Mononatriumrisedronat gebildete Knochen zeigte eine normale Lamellenstruktur und Knochenmineralisation. Diese Daten in Verbindung mit der verringerten Inzidenz osteoporotisch bedingter Frakturen der Wirbelsäule 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 Mononatriumrisedronatgruppe noch in der Kontrollgruppe Hinweise auf behandlungsbedingte Magen-, Zwölffingerdarm- oder Ösophagus-Ulzera, obgleich gelegentlich eine Duodenitis in der Mononatriumrisedronatgruppe beobachtet wurde.

Behandlung der Osteoporose des Mannes

Die Wirksamkeit von 35 mg Mononatriumrisedronat 1-mal wöchentlich bei Männern mit Osteoporose (Altersbereich 36 bis 84 Jahre) wurde in einer zweijährigen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit 284 Patienten (35 mg Mononatriumrisedronat: n = 191) nachgewiesen. Alle Patienten erhielten ergänzend Calcium und Vitamin D.

Zunahmen des BMD wurden bereits 6 Monate nach Beginn der Behandlung mit Mononatriumrisedronat beobachtet. 35 mg Mononatriumrisedronat 1-mal wöchentlich führte im Vergleich zu Placebo nach zweijähriger Behandlung zu einer Zunahme der mittleren BMD an Lendenwirbelsäule, Oberschenkelhals, Trochanter und der gesamten Hüfte. Eine Wirksamkeit gegen Frakturen wurde in dieser Studie nicht belegt.
Die Wirkung von Mononatriumrisedronat auf den Knochen (BMD-Zunahme und BTM-Abnahme) ist bei Männer 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, placebokontrollierte, 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, placebokontrollierten Phase wurde für die Mononatriumrisedronat-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe eine statistisch signifikante Zunahme des BMDs der Lendenwirbelsäule nachgewiesen; allerdings wurde eine gegenüber Placebo erhöhte Anzahl von Patienten mit zumindest 1 neuen morphometrischen (mittels Röntgenuntersuchung nachgewiesenen) Wirbelkörperfraktur in der Mononatriumrisedronat-Gruppe gefunden. Während der einjährigen Doppelblindphase betrug der Prozentsatz der Patienten, die über klinische Frakturen berichteten, 30,9% in der Mononatriumrisedronat-Gruppe und 49,0% in der Placebogruppe.

Im offenen Studienteil, in dem alle Patienten Mononatriumrisedronat erhielten (Monat 12 bis Monat 36), wurden klinische Frakturen bei 65,3% der Patienten, die ursprünglich in die Placebogruppe randomisiert worden waren, sowie bei 52,9% der Patienten, die ursprünglich in die Mononatriumrisedronat-Gruppe randomisiert worden waren, berichtet. Insgesamt stützen die Ergebnisse eine Anwendung von Mononatriumrisedronat bei pädiatrischen Patienten mit milder bis moderater Osteogenesis imperfecta nicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe erfolgt die Resorption verhältnismäßig schnell (t_{max} ~ 1 Stunde) und im untersuchten Bereich dosisunabhängig (Studien mit Einmaldosierung: 2,5 – 30 mg; Studien mit Mehrfachdosierung: 2,5 – 5 mg täglich sowie bis zu 50 mg 1-mal die Woche). Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Tablette beträgt 0,63% und wird vermindert, wenn Mononatriumrisedronat zusammen mit Nahrung eingenommen wird. Die Bioverfügbarkeit war bei Frauen und Männern ähnlich.

Verteilung

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

Biotransformation

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine systemische Metabolisierung von Mononatriumrisedronat.

Elimination

Etwa die Hälfte der resorbierten 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 Mononatriumrisedronat wird unverändert mit den Faeces ausgeschieden. Nach oraler Anwendung 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.

Patienten, die Acetylsalicylsäure/NSAR einnehmen

Bei den regelmäßigen Anwendern (an 3 oder mehr Tagen pro Woche) von Acetylsalicylsäure oder NSAR war die Inzidenz unerwünschter Reaktionen im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts bei den mit Mononatriumrisedronat behandelten Patienten ähnlich jener bei den Kontrollpatienten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Untersuchungen an Ratten und Hunden wurde eine dosisabhängige Hepatotoxizität von Mononatriumrisedronat beobachtet, primär als erhöhte Leberenzyme, die bei der Ratte mit histologischen Veränderungen einhergingen. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist unbekannt. Testikuläre Toxizität trat bei Ratten und Hunden bei Dosierungen auf, die höher als die therapeutische Dosierung beim Menschen angesehen werden. Dosisabhängige Fälle von Irritationen der oberen Atemwege wurden bei Nagetieren häufig bemerkt. Ähnliche Effekte wurden bei anderen Bisphosphonaten beobachtet. In länger dauernden Untersuchungen bei Nagetieren wurden ebenfalls Auswirkungen auf die unteren Atemwege beobachtet, allerdings ist die klinische Relevanz dieser Beobachtungen unklar.

In Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität wurden bei Expositionen, die ähnlich der klinischen Exposition waren, Knochenveränderungen an Sternum und/oder Schädel der Föten behandelter Ratten beobachtet sowie Hypokalzämie und Mortalität bei trächtigen weiblichen Tieren, die den Wurf austrugen.

Es gab keine Hinweise auf Teratogenität bei Dosen von 3,2 mg/kg/Tag bei Ratten und 10 mg/kg/Tag bei Kaninchen, allerdings sind nur von einer geringen Anzahl Kaninchen Daten verfügbar. Toxizität bei den Muttertieren verhinderte die Untersuchung höherer Dosen. Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential ließen keine besonderen Risiken für den Menschen erkennen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon (Typ A), Magnesiumstearat (Ph.Eur) [pflanzlich], vorverkleisterte Stärke (Mais).
Filmüberzug: Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 4000, Titandioxid (E 171).

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

PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

Originalpackung mit 4 und 12 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

79794.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. August 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
15. Dezember 2014

10. Stand der Information

Juni 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin