

Actonel einmal wöchentlich 35mg Filmtabletten; Filmtabletten; Zul.-Nr.: 79932.00.00;
ENR: 2179932

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actonel® einmal wöchentlich 35mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile:

Jede Filmtablette enthält Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

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

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, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt einmal in der Woche eine Filmtablette Actonel einmal wöchentlich 35mg. Die Filmtablette sollte stets am selben Wochentag eingenommen werden.

Die Resorption von Mononatriumrisedronat wird durch Nahrungsmittel beeinflusst, daher sollten Patienten zur Sicherstellung einer ausreichenden Resorption die Filmtablette wie folgt einnehmen:

- Vor dem Frühstück: Spätestens 30 Minuten vor der ersten Aufnahme von Nahrung, anderen Arzneimitteln oder Getränken (ausgenommen gewöhnlichem Trinkwasser).

Patienten sollten für den Fall des Vergessens einer Einnahme angewiesen werden, noch am selben Tag, an dem sie dies feststellen, eine Filmtablette Actonel einmal wöchentlich 35mg einzunehmen. Anschließend sollten sie die einmal wöchentliche Tabletteneinnahme wieder an dem zuvor Gewohnten Wochentag fortsetzen. Es dürfen nicht zwei Filmtabletten an einem Tag eingenommen werden.

Die Filmtablette muss im Ganzen geschluckt werden; sie darf nicht gelutscht oder gekaut werden. Um die Passage der Filmtablette in den Magen zu unterstützen, ist die Actonel einmal wöchentlich 35mg Filmtablette in aufrechter Körperhaltung einzunehmen, zusammen mit einem Glas gewöhnlichem Trinkwasser (≥120ml). Patienten sollten sich nach der Tabletteneinnahme 30Minuten 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.

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 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

Actonel einmal wöchentlich 35mg Filmtabletten; Filmtabletten; Zul.-Nr.: 79932.00.00;
ENR: 2179932

bei älteren (>60 Jahre) und jüngeren Patienten vergleichbar sind. Dies wurde auch in der postmenopausalen Population für betagte Patienten im Alter von 75 Jahren und darüber nachgewiesen.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Für Patienten mit geringer bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion 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 sonstigen Bestandteile.

Hypokalziämie (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 dürfen daher nicht gleichzeitig mit Actonel einmal wöchentlich 35mg eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Um die gewünschte Wirksamkeit zu erzielen, ist eine strikte Einhaltung der Einnahmевorschriften 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 hinreichenden Gründe, eine Osteoporosebehandlung mit einem Bisphosphonat zu beginnen.

Hinweise, die die Wirksamkeit von Bisphosphonaten einschließlich Mononatriumrisedronat bei sehr betagten Patienten (>80 Jahre) unterstützen, sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

Bisphosphonate wurden mit Ösophagitis, Gastritis, ösophagealen 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. Striktor oder Achalasie
- bei Patienten, die nicht in der Lage sind, mindestens 30 Minuten lang nach Einnahme der Filmtablette aufrecht zu sitzen oder zu stehen
- falls Mononatriumrisedronat Patienten mit aktiven oder kürzlich aufgetretenen ösophagealen oder Oberbauchbeschwerden verordnet wird.
- Falls Risodronat 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 Einnahmевorschriften hinweisen und auf Anzeichen und Symptome einer möglichen ösophagealen Reaktion achten. 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 Hypokalziämie ist vor Einleitung der Actonel einmal wöchentlich 35mg-Therapie zu behandeln. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels (wie Funktionsstörungen der Nebenschilddrüse, Hypovitaminose D) sind bei Beginn der Actonel einmal wöchentlich 35mg-Therapie ebenfalls zu behandeln.

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

Actonel einmal wöchentlich 35mg Filmtabletten; Filmtabletten; Zul.-Nr.: 79932.00.00;
ENR: 2179932

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

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.

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

Vorsicht ist daher geboten:

- Falls Risedronat Patienten mit aktiven oder kürzlich aufgetretenen ösophagealen oder Oberbauchbeschwerdenverordnung wird (eingeschlossen bekannter Barrett Ösophagus).

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 Mononatriumrisedronat-Studien der Phase-III 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 einmal 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) 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 metabolisiert, induziert keine Cytochrom P450-Enzyme und weist eine geringe Proteinbindung auf.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Actonel einmal wöchentlich 35mg Filmtabletten; Filmtabletten; Zul.-Nr.: 79932.00.00;
ENR: 2179932

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

Actonel einmal wöchentlich 35mg hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Mononatriumrisedronat wurde in klinischen Studien der Phase III bei mehr als 15 000 Patienten untersucht. Die in klinischen Studien beobachteten unerwünschten Wirkungen 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 berichtet wurden, die bis zu 36 Monate lang mit Mononatriumrisedronat 5mg täglich (n=5020) oder Placebo (n=5048) behandelt wurden, und deren Zusammenhang mit Mononatriumrisedronat als möglich oder wahrscheinlich beurteilt wurde, sind nachstehend aufgelistet. Dabei wurden folgende Definitionen zu Grunde gelegt (Inzidenzen im Vergleich zu Placebo sind in Klammern angegeben): sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Erkrankungen des Nervensystems:

häufig: Kopfschmerz (1,8% vs. 1,4%)

Augenerkrankungen:

gelegentlich: Iritis*

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

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%), 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%), Ösophagus-Ulkus (0,2% vs. 0,2%)
selten: Glossitis ($< 0,1\%$ vs. 0,1%), Ösophagusstriktur ($< 0,1\%$ vs. 0,0%)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

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 einmal wöchentlichen Einnahme von Mononatriumrisedronat 35mg (n=485) verglichen wurde, waren Sicherheits- und Verträglichkeits-Profile der beiden Arzneimittel ähnlich. Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen, deren Auftreten nach Meinung der Prüfarzte möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehen könnten, wurden beobachtet (Inzidenz in der Mononatriumrisedronat 35 mg Gruppe größer als in der Mononatriumrisedronat 5mg 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 Placebogruppe vergleichbar. Die Nebenwirkungen deckten sich mit denen zuvor bei Frauen beobachteten.

Laborbefunde:

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

Actonel einmal wöchentlich 35mg Filmtabletten; Filmtabletten; Zul.-Nr.: 79932.00.00;
ENR: 2179932

Die folgenden zusätzlichen unerwünschten Ereignisse wurden nach der Markteinführung berichtet (Häufigkeit unbekannt):

Augenerkrankungen:

Iritis, Uveitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Osteonekrose des Kiefers

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Hypersensitivität und Hautreaktionen, einschließlich Angioödem, generalisiertem Exanthem, Urtikaria und bullösen Hautreaktionen, einige davon schwer, darunter Einzelfälle von Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und leukozytoklastischer Vaskulitis.

Haarausfall

Erkrankungen des Immunsystems:

Anaphylaktische Reaktion

Leber- und Gallenerkrankungen:

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

Nach Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet (Häufigkeit selten):

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

4.9 Überdosierung

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

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

Zur Bindung von Mononatriumrisedronat 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 Mononatriumrisedronat in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate

ATC Code: M05BA07

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 Wirksamkeit 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 Actonel einmal wöchentlich 35mg und Actonel 5mg täglich ähnlich.

In einer Untersuchung bei Männern mit Osteoporose wurden Abnahmen der biochemischen Marker vom frühesten Untersuchungszeitpunkt nach 3 Monaten an über den gesamten Zeitraum bis zum 24. Monat beobachtet.

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose:

Actonel einmal wöchentlich 35mg Filmtabletten; Filmtabletten; Zul.-Nr.: 79932.00.00;
ENR: 2179932

Eine Anzahl von Risikofaktoren ist mit einer postmenopausalen Osteoporose assoziiert, dazu zählen u. a. eine erniedrigte Knochenmasse, 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, multizentrischen Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde anhand der Wirkung auf die mittlere Änderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule nachgewiesen, dass Actonel einmal wöchentlich 35mg (n = 485) gleich wirksam wie Actonel 5mg täglich (n = 480) ist.

Das klinische Programm für Mononatriumrisedronat bei einmal täglicher Einnahme untersuchte den Effekt auf das Risiko für Hüftund Wirbelkörperfrakturen und umfasste Frauen in der frühen und späten Postmenopause mit und ohne Frakturen. Dosierungen von täglich 2,5mg und 5mg wurden untersucht, und alle Behandlungsgruppen, einschließlich der Kontrollgruppe, 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 5mg Mononatriumrisedronat 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 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 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 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 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 vertebralem Fraktur verringerte eine dreijährige Behandlung mit Mononatriumrisedronat das Risiko für Hüftfrakturen um 46% im Vergleich zur Kontrollgruppe (Hüftfrakturinzidenz in den zusammengefassten Mononatriumrisedronat Dosisgruppen 2,5 mg und 5 mg 3,8%, in der Placebogruppe 7,4%).
–	Die Daten lassen vermuten, dass demgegenüber bei sehr alten Patienten ($\geq$ 80 Jahre) 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 vertebralem Frakturen bei Patienten mit erniedrigter Knochenmineraldichte am Schenkelhals ohne vorbestehender vertebralem Fraktur wie auch bei Patienten mit erniedrigter Knochenmineraldichte am Schenkelhals mit oder ohne vorbestehender vertebralem Fraktur.
•	Die tägliche Einnahme von 5mg 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 Radius.
•	Im Anschluss an eine dreijährige Behandlungsphase mit täglich 5mg 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 5mg

	Mononatriumrisedronat behandelt worden waren, zeigten eine erwartete, mäßige Abnahme des Knochenumsatzes. Der während der Behandlung mit Mononatriumrisedronat gebildete Knochen zeigte eine normale Lamellenstruktur und eine normale Knochenmineralisation. Diese Daten 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 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 Mononatriumrisedronat 35mg einmal wöchentlich bei Männern mit Osteoporose (Altersbereich 36 bis 84 Jahre) wurde in einer zweijährigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit 284 Patienten (Mononatriumrisedronat 35 mg 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. Mononatriumrisedronat 35mg einmal wöchentlich führte im Vergleich zu Placebo nach zweijähriger Behandlung zu BMD-Zunahmen an der Lendenwirbelsäule, am Oberschenkelhals, Trochanter und an 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 Männern und Frauen ähnlich.

Kinder und Jugendliche: Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Mononatriumrisedronat wird in einer noch andauernden klinischen Studie bei Kindern im Alter von 4 bis unter 16 Jahren untersucht, die an Osteogenesis imperfecta leiden. Nach Abschluss der einjährigen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase wurde für die Risedronatgruppe im Vergleich zur Placebogruppe eine statistisch signifikante Zunahme des BMDs der Lendenwirbelsäule nachgewiesen; allerdings wurde gegenüber Placebo eine erhöhte Anzahl von zumindest 1 neuen morphometrischen (mittels Röntgenuntersuchung nachgewiesenen) Wirbelkörperfraktur in der Risedronatgruppe gefunden. Insgesamt stützen die Ergebnisse eine Anwendung von Mononatriumrisedronat bei pädiatrischen Patienten mit 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 bis 30mg; Studien mit Mehrfachdosierung: 2,5 bis 5mg täglich sowie bis zu 50 mg einmal die Woche). Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Filmtablette 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 %.

Metabolismus:

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 innerhalb 28 Tagen im Urin wiedergefunden. Die mittlere renale Clearance beträgt 105ml/min und die mittlere Gesamt-Clearance 122ml/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 Fäzes ausgeschieden. Nach oraler Anwendung zeigt die Konzentrations-Zeit-Kurve drei Eliminationsphasen mit einer terminalen Halbwertszeit von 480 Stunden.

Actonel einmal wöchentlich 35mg Filmtabletten; Filmtabletten; Zul.-Nr.: 79932.00.00;
ENR: 2179932

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) 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 Hypokalziämie und Mortalität bei trächtigen weiblichen Tieren, die den Wurf austrugen. Es gab keine Hinweise auf Teratogenität bei Dosen von 3,2mg/kg/Tag bei Ratten und 10mg/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:

Lactose-Monohydrat
mikrokristalline Cellulose
Crospovidon (Typ A)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)
Hypromellose
Macrogol 400
Hypolose
Macrogol 8000
Siliciumdioxid

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

Faltschachteln mit Blisterpackungen aus klarer PVC/Aluminiumfolie. Packungen mit 4, 10 oder 12 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Actonel einmal wöchentlich 35mg Filmtabletten; Filmtabletten; Zul.-Nr.: 79932.00.00;
ENR: 2179932

7. INHABER DER ZULASSUNG

ACA Müller ADAG Pharma AG
Gewerbestraße 10
78244 Gottmadingen
Tel : 07731 90 97 1 – 50
Fax :07731 90 97 1 - 18

Mitvertrieb:

Opti – Arzneimittel GmbH
Hauptstraße 99
78244 Gottmadingen

8. ZULASSUNGSNUMMER

79932.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

20. Oktober 2009

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig