

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Risedronsäure AbZ 35 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1,9 mg Lactose in jeder Filmtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von 11,2 mm und einer Dicke von 5,0 mm sowie mit der Prägung „35“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zur Verminderung des Risikos für Wirbelfrakturen. Behandlung der manifesten postmenopausalen Osteoporose zur Verminderung 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 ist eine 35 mg Tablette zum Einnehmen einmal wöchentlich. Die Tablette sollte jede Woche am gleichen Wochentag eingenommen werden. Die Absorption von Mononatriumrisedronat wird durch die gleichzeitige Aufnahme von Nahrungsmitteln beeinträchtigt, weshalb Risedronat zur Sicherstellung einer optimalen Absorption wie folgt eingenommen werden soll:

- Vor dem Frühstück: Mindestens 30 Minuten vor der ersten Aufnahme von Nahrungsmitteln, Getränken (außer Trinkwasser) und anderen Arzneimitteln.

Die Patienten sind wie folgt zu unterweisen: Falls eine Dosis vergessen wurde, ist die Einnahme einer Risedronat 35 mg Tablette an dem Tag nachzuholen, an dem das Versehen bemerkt wird. Anschließend ist die Tablette wieder einmal wöchentlich am gewohnten Wochentag einzunehmen. Es dürfen niemals zwei Tabletten am gleichen Tag eingenommen werden.

Bei unzureichender Calcium- und Vitamin D-Zufuhr 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 Anpassung der Dosis ist nicht notwendig, da die Bioverfügbarkeit, die Distribution und die Elimination bei älteren Patienten (> 60 Jahre) ähnlich gelagert ist wie bei jüngeren Patienten. Dies wurde auch in der postmenopausalen Population für betagte Patienten im Alter von 75 Jahren und darüber nachgewiesen.

Niereninsuffizienz

Für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist eine Anpassung der Dosis nicht notwendig. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance niedriger als 30 ml/min) ist die Anwendung von Mononatriumrisedronat 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 Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Die Tablette muss im Ganzen geschluckt werden (nicht lutschen oder zerkauen). Um den Transport der Tablette in den Magen zu unterstützen, soll Risedronat in aufrechter Position (im Stehen oder Sitzen) mit einem Glas Trinkwasser (mindestens 120 ml) eingenommen werden. Die Patienten dürfen sich frühestens 30 Minuten nach Einnahme der Tablette hinlegen (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Hypocalcämie (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwangerschaft und Stillzeit.
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nahrungsmittel, Getränke (außer Trinkwasser) und Arzneimittel mit polyvalenten Kationen (z.B. Calcium, Magnesium, Eisen, Aluminium) beeinträchtigen die Absorption von Bisphosphonaten und sollen daher nicht gleichzeitig mit Risedronat aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Um die gewünschte Wirksamkeit zu erzielen, sind die Dosierungsempfehlungen strikt zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

Die Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei der Behandlung der Osteoporose ist abhängig von einer verminderten Knochendichte und/oder einer prävalenten Fraktur. Hohes Alter oder klinische Risikofaktoren für Frakturen allein sind keine ausreichenden Gründe für den Beginn einer Osteoporosebehandlung mit einem Bisphosphonat.

Die Belege für die Wirksamkeit von Bisphosphonaten wie Risedronat bei sehr alten Patienten (> 80 Jahre) sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

Gastrointestinale Irritation

Bisphosphonate wurden mit Ösophagitis, Gastritis, Ösophagus- und gastroduode-

nalen Geschwüren in Zusammenhang gebracht. Vorsicht ist daher geboten:

- Bei Patienten mit Ösophagusbeschwerden in der Vorgeschichte, welche die ösophageale Passage oder Entleerung verzögern (z. B. Stenose oder Achalasie).
- Bei Patienten, die sich nicht mindestens 30 Minuten nach der Einnahme der Tablette aufrecht halten können.
- Falls Risedronat Patienten mit aktiven oder kürzlich aufgetretenen ösophagealen oder Oberbauchbeschwerden verordnet wird (eingeschlossen bekannter Barrett-Ösophagus).

Der verschreibende Arzt sollte den Patienten gegenüber betonen, dass die Dosierungsanweisung genau zu beachten ist und dass die Patienten auf jegliche Anzeichen und Symptome einer Ösophagusreaktion achten sollen. Die Patienten sind anzuweisen, umgehend einen Arzt aufzusuchen, wenn sie Symptome einer Ösophagusirritation zeigen, z.B. Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken, retrosternale Schmerzen und erstmals bzw. verstärkt auftretendes Sodbrennen.

Hypocalcämie

Eine Hypocalcämie ist vor Einleitung der Risedronat-Therapie zu behandeln. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels (Funktionsstörungen der Nebenschilddrüsen, D-Hypovitaminose) sind gleichzeitig mit Beginn der Risedronat-Therapie zu behandeln.

Osteonekrose des Kiefers

Über Osteonekrose des Kiefers, im Allgemeinen verbunden mit Zahnextraktionen und/oder einer lokalen Infektion (einschließlich Osteomyelitis) wurde bei Krebspatienten berichtet, deren Behandlungsregime primär intravenös verabreichte Bisphosphonate umfasste. Viele dieser Patienten erhielten auch Chemotherapie und Corticosteroide. Osteonekrose des Kiefers trat auch bei Osteoporosepatienten auf, die orale Bisphosphonate erhielten.

Bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren (z.B. Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Corticosteroide, mangelnde Mundhygiene) ist vor Beginn der Behandlung mit Bisphosphonaten eine zahnärztliche Untersuchung mit entsprechenden Präventivmaßnahmen zu erwägen.

Während der Behandlung sollen diese Patienten nach Möglichkeit auf invasive Zahnbehandlungen verzichten. Bei Patienten, die während der Bisphosphonattherapie eine Osteonekrose des Kiefers entwickeln, kann ein zahnmedizinischer Eingriff zu einer Verschlimmerung führen. Für Patienten, die dringend einer Zahnbehandlung bedürfen, stehen keine Daten zur Verfügung, aus denen hervorgeht, ob der Abbruch der Bisphosphonatbehandlung das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers vermindert. Die klinische Einschätzung durch den behandelnden Arzt ist maßgebend für die Therapieplanung bei jedem Patienten auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.

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 Ohrinfektionen, 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 Leisten-schmerzen 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.

Sonstiger Bestandteil

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. In den klinischen Studien wurden jedoch keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln festgestellt. In der Phase-III-Osteoporose-Studie mit Mononatriumrisedronat in einer täglichen Dosierung haben 33 % bzw. 45 % der Patienten über die Einnahme von Acetylsalicylsäure bzw. NSAID berichtet. In der Phase-III-Stu-

die an postmenopausalen Frauen mit wöchentlicher Dosierung haben 57 % bzw. 40 % der Patientinnen über die Einnahme von Acetylsalicylsäure bzw. NSAID berichtet. Bei Patientinnen, die mit Mononatriumrisedronat behandelt wurden und regelmäßig Acetylsalicylsäure bzw. NSAID anwendeten (an mindestens drei Tagen in der Woche), traten Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt in etwa derselben Häufigkeit auf wie bei Kontrollpatientinnen.

Bei Bedarf kann Mononatriumrisedronat gleichzeitig mit einer Östrogensubstitution (nur bei weiblichen Patienten) gegeben werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit polyvalenten Kationen (z. B. Calcium, Magnesium, Eisen, Aluminium) beeinträchtigt die Absorption von Risedronat (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der 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. Tierexperimentelle Studien deuten darauf hin, dass eine geringe Menge Mononatriumrisedronat in die Muttermilch übergeht.

Mononatriumrisedronat darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Mononatriumrisedronat wurde in klinischen Phase-III-Studien an mehr als 15.000 Patienten untersucht.

Die Mehrzahl der in den klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen war leicht bis mittelschwer ausgeprägt und erforderte in der Regel keinen Abbruch der Therapie.

Im Folgenden werden die Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Phase-III-Studien an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose mit einer bis zu 36-monatigen Behandlungsdauer mit Mononatriumrisedronat 5 mg/Tag (n = 5020) oder Placebo (n = 5048) berichtet wurden und möglicherweise oder wahrscheinlich im Zusammenhang mit Mononatriumrisedronat stehen. Dabei wurden folgende Definitionen zu Grunde gelegt (Inzidenz im Vergleich zu Placebo in Klammern):

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen (1,8 % vs. 1,4 %)

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Iritis*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation (5,0 % vs. 4,8 %), Dyspepsie (4,5 % vs. 4,1 %), Übelkeit (4,3 % vs. 4,0 %), 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 %), Ösophagusgeschwür (0,2 % vs. 0,2 %)

Selten: Glossitis ($< 0,1$ % vs. 0,1 %), Ösophagus-Stenose ($< 0,1$ % vs. 0,0 %)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskuloskeletale Schmerzen (2,1 % vs. 1,9 %)

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

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

Untersuchungen

Selten: Ergebnisse der Leberfunktionstests außerhalb des Normbereichs*

* Keine relevanten Inzidenzen aus Phase-III-Studien über Osteoporose; Häufigkeitsangaben basierend auf Nebenwirkungen/Labor-/Rechallenge-Befunden aus früheren klinischen Studien.

In einer einjährigen, doppelblinden, multi-zentrischen Studie zum Vergleich von Mononatriumrisedronat 5 mg täglich (n = 480) und Mononatriumrisedronat 35 mg wöchentlich (n = 485) bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose waren die Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile insgesamt ähnlich. Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen, die nach Meinung der Prüfarzte möglicherweise oder wahrscheinlich mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehen, wurden berichtet (Inzidenz in der Gruppe mit Risedronat 35 mg häufiger als in der Gruppe mit Risedronat 5 mg): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (1,6 % vs. 1,0 %) sowie Schmerzen (1,2 % zu 0,8 %).

In einer zweijährigen Studie an Männern mit Osteoporose waren das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Verum-Gruppe und der Placebo-Gruppe insgesamt ähnlich. Es wurden dieselben Nebenwirkungen festgestellt wie bereits bei weiblichen Patienten.

Laborergebnisse

Bei einigen Patienten wurde eine frühe, vorübergehende, asymptomatische und leichte Abnahme des Serum-Calciums und Serum-Phosphats beobachtet.

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung berichtet (Häufigkeit entweder sehr selten oder nicht bekannt [Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar]):

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Iritis, Uveitis

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und
 Knochenkrankungen**

Sehr selten: Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate).

Nicht bekannt: Osteonekrose des Kiefers

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Hypersensitivität und Hautreaktionen, einschließlich Angioödem, generalisiertem Exanthem, Urtikaria, bullösen Hautreaktionen und leukozytoklastische Vaskulitis, einige davon schwer, 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

Für die Behandlung einer Überdosierung von Mononatriumrisedronat stehen keine spezifischen Informationen zur Verfügung.

Nach einer erheblichen Überdosierung ist eine Abnahme des Serum-Calciums zu erwarten. Bei einigen dieser Patienten können auch Anzeichen und Symptome einer Hypocalcämie auftreten.

Zur Bindung des Risedronats und zur Verminderung der Absorption von Mononatriumrisedronat sollten Milch oder Antazida, die Magnesium, Calcium oder Aluminium enthalten, verabreicht werden. Bei einer erheblichen Überdosierung sollte eine Magenspülung erwogen werden, um nicht aufgenommenes Mononatriumrisedronat zu entfernen.

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 Osteoklasten-vermittelte Knochenresorption hemmt. Der Knochenumbau wird vermindert, während die Osteoblastenaktivität und die Knochenmineralisation erhalten bleiben. In präklinischen Studien zeigte Mononatriumrisedronat eine

starke antiosteoklastäre und antiresorptive Aktivität und eine dosisabhängige Erhöhung der Knochenmasse und der biomechanischen Skelettfestigkeit. Die Aktivität von Mononatriumrisedronat wurde durch Messung von biochemischen Markern des Knochenumbaus im Rahmen von pharmakodynamischen und klinischen Studien bestätigt. In Studien an postmenopausalen Frauen wurde innerhalb eines Monats eine Senkung der biochemischen Marker des Knochenumbaus beobachtet, die ihren Spitzenwert nach 3 bis 6 Monaten erreichte. Die Senkung der biochemischen Marker für den Knochenumbau waren bei Risedronat 35 mg einmal wöchentlich und Risedronat 5 mg täglich über einen Zeitraum von 12 Monaten ähnlich.

In einer Studie an Männern mit Osteoporose wurde eine Senkung der biochemischen Marker für den Knochenumbau erstmals nach einer Therapiedauer von 3 Monaten beobachtet; diese Senkung ließ sich auch nach 24 Monaten noch feststellen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Im Zusammenhang mit postmenopausaler Osteoporose sind zahlreiche Risikofaktoren zu nennen, unter anderem geringe Knochenmasse, niedrige Knochendichte, frühes Eintreten der Menopause, Rauchen in der Vorgeschichte, Osteoporose in der Familienanamnese. Die klinische Folge einer Osteoporose sind Frakturen. Das Frakturrisiko steigt mit der Anzahl der Risikofaktoren.

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

In dem klinischen Programm für Mononatriumrisedronat bei einmal täglicher Einnahme, an dem Frauen in der frühen und späten Postmenopause mit und ohne Frakturen teilnahmen, wurde die Wirkung von Mononatriumrisedronat auf das Risiko von Hüft- und Wirbelfrakturen untersucht. Es wurden Tagesdosen von 2,5 mg und 5 mg untersucht, und alle Gruppen, also auch die Kontrollgruppen, erhielten Calcium und Vitamin D (bei niedrigen Werten zu Beginn der Studie). Das absolute und relative Risiko für neue Wirbel- oder Hüftfrakturen wurde mithilfe einer Analyse des Zeitraums bis zum ersten Frakturereignis ermittelt.

- Bei zwei placebokontrollierten Studien (n = 3.661) wurden postmenopausale Frauen unter 85 Jahren mit Wirbelfrakturen zu Beginn der Studie rekrutiert. Die tägliche Gabe von Mononatriumrisedronat 5 mg über einen Zeitraum von 3 Jahren senkte das Risiko für neue Wirbelfrakturen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei Frauen mit mindestens 2 Wirbelbrüchen bzw. mit mindestens 1 Wirbelbruch lag die relative Risikoreduktion bei 49 % bzw. 41 % (die Inzidenz neuer Wirbelfrakturen war 18,1 % bzw. 11,3 % in der Mononatriumrisedronat-Gruppe gegenüber 29,0 % bzw. 16,3 % in der Placebo-Gruppe).

pe). Der Behandlungseffekt war schon nach dem ersten Behandlungsjahr sichtbar. Auch Frauen mit multiplen Frakturen zu Studienbeginn konnten von dem Arzneimittel profitieren. Mononatriumrisedronat 5 mg täglich verminderte außerdem die jährliche Abnahme der Körpergröße im Vergleich zur Kontrollgruppe.

- Bei zwei weiteren placebokontrollierten Studien wurden postmenopausale Frauen über 70 Jahre mit oder ohne Wirbelfrakturen zu Beginn der Studie aufgenommen. Frauen im Alter von 70 bis 79 Jahren wurden mit einem BMD-T-Score des Schenkelhalses von < -3 SD (Herstellerabhängiger Bereich, z. B. $-2,5$ SD nach NHANES III) und mit mindestens einem weiteren Risikofaktor in die Studie aufgenommen. Frauen im Alter von 80 Jahren oder älter konnten aufgenommen werden, wenn sie mindestens einen nicht mit dem Skelett zusammenhängenden Risikofaktor für Hüftfrakturen oder eine niedrige Knochendichte am Schenkelhals aufwiesen. Die statistische Signifikanz der Wirksamkeit von Risedronat im Vergleich zu Placebo wird nur dann erreicht, wenn die beiden Behandlungsgruppen mit 2,5 mg und 5 mg gepoolt werden. Die folgenden Ergebnisse beruhen ausschließlich auf einer a-posteriori-Analyse der Untergruppen, die entsprechend klinischer Praxis und aktueller Definitionen der Osteoporose festgelegt wurden:
 - In der Untergruppe der Patientinnen mit einem BMD-T-Score des Schenkelhalses von $< -2,5$ SD (NHANES III) und mindestens einer vertebrealen Fraktur zu Beginn der Studie senkte die Verabreichung von Mononatriumrisedronat über einen Zeitraum von 3 Jahren das Risiko für eine Hüftfraktur um 46 % im Vergleich zur Kontrollgruppe (die Inzidenz von Hüftfrakturen in den kombinierten Gruppen mit Mononatriumrisedronat 2,5 mg und 5 mg lag bei 3,8 %, in der Placebo-Gruppe bei 7,4 %).
 - Die Daten lassen darauf schließen, dass bei sehr alten Patienten (> 80 Jahre) ein geringerer Schutz zu erwarten ist. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass nicht mit dem Skelett zusammenhängende Faktoren für Hüftfrakturen mit zunehmendem Alter an Bedeutung gewinnen. In diesen Studien zeigten die als sekundärer Endpunkt analysierten Daten eine Senkung des Risikos neuer Wirbelbrüche bei Patientinnen mit niedriger Schenkelhals-BMD ohne Wirbelfraktur sowie bei Patientinnen mit niedriger Schenkelhals-BMD mit oder ohne Wirbelfraktur.
- Die tägliche Verabreichung von Mononatriumrisedronat 5 mg über einen Zeitraum von 3 Jahren erhöhte im Vergleich zur Kontrollgruppe die Knochendichte (BMD) in der Lendenwirbelsäule, im Schenkelhals, im Trochanter und im Handgelenk; die Knochendichte im mittleren Radiuschaft blieb erhalten.
- In einer einjährigen Nachbeobachtungsphase ohne weitere Therapie im Anschluss an die dreijährige Behandlung mit Mononatriumrisedronat 5 mg täglich wurde

eine rasche Reversibilität der hemmenden Wirkung von Mononatriumrisedronat auf die Knochenumbaurate festgestellt.

- Knochenbiopsieproben postmenopausaler Frauen, die 2 bis 3 Jahre lang täglich mit Mononatriumrisedronat 5 mg behandelt wurden, zeigten eine erwartete mäßige Senkung des Knochenbaus. Der während der Behandlung mit Mononatriumrisedronat gebildete Knochen wies eine normale Lamellenstruktur und Knochenmineralisation auf. Zusammen mit der verminderten Inzidenz von osteoporosebedingten Frakturen der Wirbelsäule bei Frauen mit Osteoporose scheinen diese Daten nicht auf eine schädliche Wirkung auf die Knochenqualität hinzuweisen.

Endoskopische Befunde für eine Reihe von Patientinnen mit mäßigen bis schweren gastrointestinalen Beschwerden in beiden Gruppen (Patientinnen mit Mononatriumrisedronat-Behandlung sowie Kontrollpatientinnen) zeigten keine Hinweise auf behandlungsbedingte Magen-, Duodenal- oder Ösophagusgeschwüre, obwohl in der Mononatriumrisedronat-Gruppe gelegentlich Duodenitis beobachtet wurde.

Behandlung der Osteoporose bei Männern

In einer zweijährigen doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 284 Patienten (Mononatriumrisedronat 35 mg, $n = 191$) wurde die Wirksamkeit von Mononatriumrisedronat 35 mg einmal wöchentlich bei Männern mit Osteoporose (36 bis 84 Jahre) nachgewiesen. Alle Patienten erhielten zusätzlich Calcium und Vitamin D.

Schon 6 Monate nach Beginn der Behandlung mit Mononatriumrisedronat wurde eine Erhöhung der BMD beobachtet. Mononatriumrisedronat 35 mg einmal wöchentlich bewirkte nach 2 Jahren Behandlung im Vergleich zu Placebo eine Erhöhung der BMD in der Lendenwirbelsäule, im Schenkelhals, im Trochanter und in der gesamten Hüfte. Die Antifakturwirksamkeit wurde in dieser Studie nicht belegt.

Die Wirkung von Mononatriumrisedronat auf die Knochen (BMD-Zunahme und BTM-Abnahme) ist bei Männern und Frauen ähnlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mononatriumrisedronat wurde in einer über 3 Jahre laufenden klinischen Studie (eine ein Jahr dauernde, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, 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, placebo-kontrollierten Phase wurde für die Mononatriumrisedronat-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe eine statistisch signifikante Zunahme des BMDs der Lendenwirbelsäule nachge-

wiesen; 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

Die Absorption nach oraler Gabe erfolgt relativ rasch ($t_{\max} \sim 1$ Stunde) und ist über den untersuchten Dosisbereich unabhängig von der Dosis (Studie mit Einmaldosierung: 2,5 mg bis 30 mg; Studien mit Mehrfachdosierung: 2,5 mg bis 5 mg täglich bzw. bis zu 50 mg wöchentlich). Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Tablette beträgt 0,63 %; dieser Wert nimmt ab, wenn Mononatriumrisedronat zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen wird. Die Bioverfügbarkeit war bei Männern und Frauen ähnlich.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady state beträgt beim Menschen 6,3 l/kg. Die Plasmaproteinbindung liegt bei etwa 24 %.

Metabolismus

Es gibt keinen Hinweis auf eine systemische Metabolisierung von Mononatriumrisedronat.

Elimination

Etwa die Hälfte der absorbierten Dosis wird innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden, bei intravenöser Gabe werden 85 % 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 Adsorption an die Knochen zuzuschreiben ist. Die renale Clearance ist nicht konzentrationsabhängig, und es besteht eine lineare Beziehung zwischen renaler Clearance und Kreatinin-Clearance. Nicht absorbiertes Mononatriumrisedronat wird unverändert mit den Faeces ausgeschieden. Nach oraler Gabe zeigt das Konzentrations-Zeit-Profil drei Eliminationsphasen mit einer terminalen Halbwertszeit von 480 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Anpassung der Dosis ist nicht notwendig.

Patienten, die Acetylsalicylsäure/NSAID einnehmen

Bei Patienten, die mit Mononatriumrisedronat behandelt wurden und regelmäßig (an

mindestens drei Tagen in der Woche) Acetylsalicylsäure bzw. NSAID einnahmen, traten Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt in etwa derselben Häufigkeit auf wie bei Kontrollpatienten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Studien an Ratten und Hunden wurde eine dosisabhängige Hepatotoxizität von Mononatriumrisedronat festgestellt, primär in Form von Enzymerhöhungen, die bei Ratten mit histologischen Veränderungen einhergingen. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist nicht bekannt. Nach Expositionen, die über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen, trat testikuläre Toxizität bei Ratten und Hunden auf. Bei Nagern wurden häufig dosisabhängige Fälle von Reizungen der oberen Atemwege festgestellt. Ähnliche Effekte wurden auch schon bei anderen Bisphosphonaten beobachtet. In Langzeitstudien an Nagern wurden auch Beeinträchtigungen der unteren Atemwege beobachtet, wobei die klinische Signifikanz dieser Erkenntnisse unklar ist. In Studien zur Reproduktionstoxizität mit Expositionen nahe der klinischen Exposition wurden Ossifikationsveränderungen am Sternum und/oder Schädel von Feten behandelter Ratten beobachtet, außerdem Hypocalcämie und Mortalität bei trächtigen Weibchen, die ihren Wurf austrugen. Eine Dosis von 3,2 mg/kg/Tag (Ratte) bzw. 10 mg/kg/Tag (Kaninchen) zeigte keinen Hinweis auf Teratogenität, wobei jedoch nur für wenige Kaninchen entsprechende Daten zur Verfügung stehen. Eine Untersuchung höherer Dosen war aufgrund der maternalen Toxizität nicht möglich. Studien zur Genotoxizität und Kanzerogenität zeigten keine besonderen Risiken für Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

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

Filmüberzug:

Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E 171)
Macrogol 4000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Undurchsichtige Blisterpackung aus PVC/PE/PVDC/Aluminium in einem Karton.
Packungsgrößen: 4 und 12 Filmtabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

79485.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZU-
LASSUNG/VERLÄNGERUNG DER
ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
2. November 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-
sung: 15. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma AbZ-Pharma GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Risedronsäure AbZ 35 mg Filmtabletten

Für **Risedronsäure AbZ 35 mg Filmtabletten** wurde im Jahr 2006 eine Bioverfügbarkeitsstudie (randomisiert, crossover, Einzeldosis) an 109 Patienten durchgeführt. Verglichen wurde die Bioverfügbarkeit von **Risedronsäure AbZ 35 mg Filmtabletten** (Test) zum Referenzpräparat. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Risedronsäure nach Einmalgabe von einer Tablette **Risedronsäure AbZ 35 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat:

Siehe nebenstehende Tabelle, Abbildung und Bioäquivalenz

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Basierend auf der vorliegenden Bioverfügbarkeitsstudie und deren statistischen Bewertung der pharmakokinetischen Parameter ist **Risedronsäure AbZ 35 mg Filmtabletten** bioäquivalent zum Referenzpräparat.

	Risedronsäure AbZ 35 mg Filmtabletten (MW ± CV)		Referenzpräparat (MW ± CV)	
C_{max} (pg/ml)	9272,5	94,3	10418,3	78,6
T_{max} (h)*	0,83	50,5	0,83	61,3
AUC_T (pg · h/ml)	32549,4	75,3	36010,5	64,2
AUC_{∞} (pg · h/ml)**	35862,7	73,4	39362,8	63,9
K_{el} (h ⁻¹)**	0,0249	23,9	0,0269	26,6
$T_{1/2el}$ (h)**	29,5	26,0	27,3	22,9

* dargestellt ist der Median

** n = 98

C_{max} : maximale Plasmakonzentration

T_{max} : Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

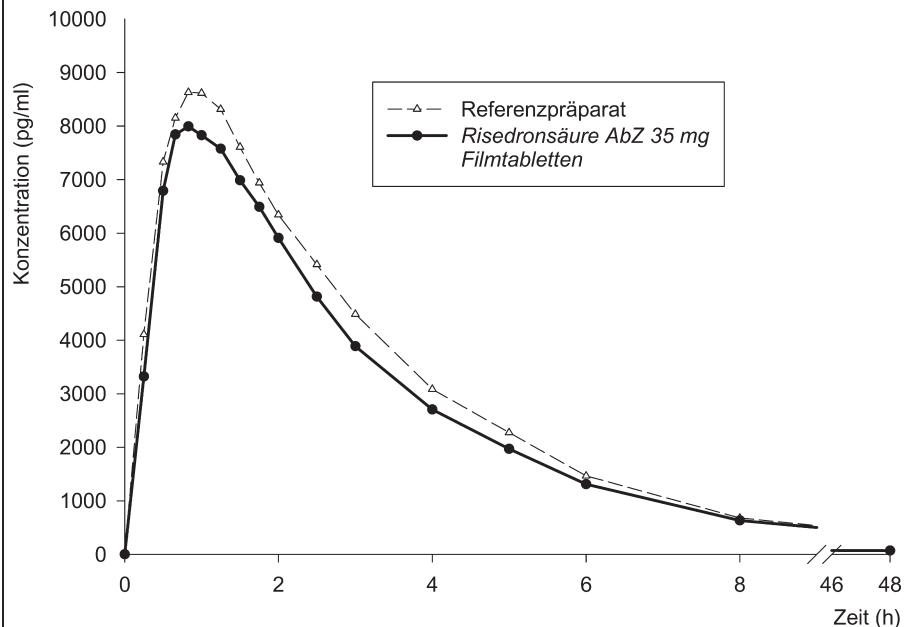
AUC_{∞} : Fläche unter der Kurve

$T_{1/2el}$: Eliminationshalbwertszeit

K_{el} : Eliminationsgeschwindigkeitskonstante

CV: Variationskoeffizient

Konzentrations-Zeit-Kurven: Vergleich Referenz und Test



Bioäquivalenz

Parameter	geometrisches Mittel*		Verhältnis (%)	90 % CI (%)	
	Risedronsäure AbZ 35 mg Filmtabletten	Referenzpräparat		unteres	oberes
C_{max}	7613,8	8447,4	90,13	81,30	99,92
AUC_T	27492,3	30211,9	91,00	82,33	100,58

* Einheiten: pg/ml für C_{max} und pg · h/ml für AUC_T