

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Risedronsäure-ratiopharm® 75 mg
Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 75 mg Mononatriumrisedronat (entsprechend 69,6 mg Risedronsäure).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 299,8 mg Lactose-Monohydrat (entspricht 284,8 mg wasserfreier Lactose).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „R 75“ auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt eine 75 mg Tablette pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Monat. Die erste Tablette sollte jeden Monat stets am gleichen Tag eingenommen werden, gefolgt von der zweiten am nächsten Tag.

Patienten, die eine Dosis vergessen haben, sollten angewiesen werden, eine Tablette am Morgen des nächsten Tages einzunehmen, an dem sie sich daran erinnern, außer die nächste planmäßige Monatsdosis ist innerhalb von 7 Tagen fällig. Anschließend sollten sie die Einnahme von Risedronat an 2 aufeinanderfolgenden Tagen pro Monat wieder an dem zuvor gewohnten Tag fortsetzen.

Wenn die nächste planmäßige Monatsdosis innerhalb von 7 Tagen fällig ist, müssen die Patienten mit der Einnahme bis zu dem vorgesehenen Tag warten und anschließend wie ursprünglich vorgesehen Risedronat jeweils an 2 aufeinanderfolgenden Tagen im Monat einnehmen.

Es dürfen nicht 3 Tabletten innerhalb einer Woche eingenommen werden.

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 bei älteren (> 60 Jahre) und jüngeren Patienten vergleichbar sind.

Dies wurde auch in der postmenopausalen Population der sehr betagten 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

Mononatriumrisedronat wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Die Resorption von Mononatriumrisedronat wird durch Nahrungsmittel und polyvalente Kationen beeinflusst (siehe Abschnitt 4.5), daher sollten die Patienten zur Sicherstellung einer ausreichenden Resorption die Tablette vor dem Frühstück wie folgt einnehmen: mindestens 30 Minuten vor der ersten Aufnahme von Nahrung, anderen Arzneimitteln oder Getränken (ausgenommen gewöhnliches Trinkwasser). **Risedronsäure-ratiopharm® 75 mg Tabletten** dürfen ausschließlich mit gewöhnlichem Trinkwasser eingenommen werden. Bitte beachten Sie, dass manche Mineralwässer eine höhere Calciumkonzentration aufweisen können und daher nicht verwendet werden sollen (siehe Abschnitt 5.2).

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

4.3 Gegenanzeigen

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

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen 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 **Risedronsäure-ratiopharm® 75 mg** eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Um die gewünschte Wirksamkeit zu erzielen, ist eine strikte Einhaltung der Einnahme-

vorschriften notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

Die Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei der Behandlung der Osteoporose steht im Zusammenhang mit dem Vorliegen eines erniedrigten Knochenmineralgehaltes und/oder einer vorhandenen Fraktur.

Hohes Alter oder klinische Risikofaktoren für Frakturen alleine sind keine Gründe, eine Osteoporose-Behandlung 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, 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. Strikturen oder Achalasie.
- bei Patienten, die nicht in der Lage sind, nach Einnahme der Tablette mindestens 30 Minuten lang aufrecht zu sitzen oder zu stehen.
- falls Risedronat Patienten mit aktiven oder kürzlich aufgetretenen ösophagealen oder Oberbauchbeschwerden (einschließlich bekanntem Barrett-Ösophagus) verordnet wird.

Der verordnende Arzt sollte die Patienten besonders auf die Beachtung der Einnahmenvorschriften hinweisen und auf Anzeichen oder 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 Behandlung mit **Risedronsäure-ratiopharm® 75 mg** zu behandeln. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels (wie Funktionsstörungen der Nebenschilddrüse, Hypovitaminose D) sind bei Beginn der Behandlung mit **Risedronsäure-ratiopharm® 75 mg** ebenfalls zu behandeln.

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

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 Be-

handlungen 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.

Bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren (z.B. Krebserkrankung, Chemotherapie, Strahlentherapie, Kortikosteroide, schlechte Mundhygiene) sollte vor einer Anwendung von 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.

Risedronsäure-ratiopharm® 75 mg enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen 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 postmenopausalen Frauen zum Vergleich von 75 mg an 2 aufeinanderfolgenden Tagen pro Monat und 5 mg pro Tag gaben 54,8 % der Patienten die Einnahme von Acetylsalicylsäure/NSAR an. Bei einem vergleichbaren Prozentsatz der Patienten traten Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt auf, unabhängig davon ob NSAR oder Acetylsalicylsäure verwendet wurde.

Bei Bedarf kann Mononatriumrisedronat 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 systemisch metabolisiert, induziert keine Cytochrom-P450-Enzyme und weist eine geringe Proteinbindung auf.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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.

Stillzeit

Untersuchungen an Tieren deuten darauf hin, dass eine geringe Menge Mononatriumrisedronat in die Muttermilch übergeht. Mononatriumrisedronat darf während der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Risedronsäure-ratiopharm® 75 mg 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 5 mg 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 ($< 1/10.000$); 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 %), 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 der Muskulatur und des Skelettsystems (2,1 % vs. 1,9 %).

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

Untersuchungen:

Selten: Leberwerte außerhalb des Normbereichs*

* Keine relevanten Inzidenzen aus Phase-III-Osteoporose-Studien; die Häufigkeitsangaben basieren auf unerwünschten Ereignissen/Laborbefunden/Medikamenten-reexpositionen aus früheren klinischen Studien.

In einer zweijährigen, doppelblinden, multi-zentrischen Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, in der die tägliche Einnahme von Mononatriumrisedronat 5 mg (n = 613) mit der Einnahme von Mononatriumrisedronat 75 mg Tabletten an 2 aufeinanderfolgenden Tagen pro Monat (n = 616) verglichen wurde, waren die Sicherheitsprofile der beiden Arzneimittel ähnlich. Die folgenden zusätzlichen und mit einer Häufigkeit von mindestens 1 % auftretenden Nebenwirkungen, deren Auftreten nach Meinung der Prüfarzte möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehen könnte, wurden beobachtet (Inzidenz in der Mononatriumrisedronat-75 mg-Gruppe größer als in der Mono-

natriumrisedronat-5 mg-Gruppe): erosive Gastritis (1,5 % vs. 0,8 %), Erbrechen (1,3 % vs. 1,1 %), Arthralgie (1,5 % vs. 1,0 %), Knochenschmerzen (1,1 % vs. 0,5 %) und Schmerzen in den Extremitäten (1,1 % vs. 0,5 %), Akute-Phase-Reaktionen wie Fieber und/oder influenzaähnliche Symptome (innerhalb von 5 Tagen nach Gabe der ersten Dosis) (0,6 % vs. 0,0 %).

Laborbefunde:

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

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

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

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

Augenerkrankungen:

Iritis, Uveitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Osteonekrose des Kiefers.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

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

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.

Symptome

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

Behandlung

Zur Bindung von Risedronsäure 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

Wirkmechanismus

Mononatriumrisedronat ist ein Pyridinyl-Bisphosphonat, das an Knochen-Hydroxylapatit bindet und die Osteoklasten-vermittelte Knochenresorption hemmt. Der Knochenumsatz ist verringert, während die Osteoblastenaktivität und die Knochenmineralisation erhalten bleiben. In präklinischen Untersuchungen zeigte Mononatriumrisedronat eine ausgeprägte antiosteoklastische und antiresorptive Aktivität und eine dosisabhängige Erhöhung der Knochenmasse und biomechanische Skelettfestigkeit. Die Wirksamkeit von Mononatriumrisedronat wurde in pharmakodynamischen und klinischen Studien mittels Bestimmung von biochemischen Markern des Knochenumsatzes bestätigt. In Untersuchungen bei postmenopausalen Frauen wurde eine Abnahme der biochemischen Marker des Knochenumsatzes innerhalb eines Monats beobachtet und erreichte ein Maximum in 3–6 Monaten. In einer zweijährigen Studie war die Abnahme der biochemischen Marker des Knochenumsatzes (quervernetztes N-Telopeptid aus Kollagen im Urin und knochenspezifische alkalische Phosphatase im Serum) in der mit Mononatriumrisedronat 75 mg Tabletten an 2 aufeinanderfolgenden Tagen pro Monat bzw. mit Mononatriumrisedronat 5 mg Tabletten pro Tag behandelten Gruppe nach 24 Monaten vergleichbar.

Behandlung der postmenopausalen

Osteoporose

Die postmenopausale Osteoporose ist mit einer Reihe von Risikofaktoren assoziiert wie u. a. einer erniedrigten Knochenmasse, einem erniedrigten Knochenmineralgehalt, Vorfakturen, einer früh einsetzenden Menopause, Rauchen in der Anamnese, Alkoholkonsum und einer familiären Osteoporose-Belastung. Die klinische Folge einer Osteoporose sind Frakturen. Das Frakturrisiko steigt mit der Anzahl der Risikofaktoren.

In einer zweijährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde anhand der Wirkung auf die mittlere prozentuale Änderung der Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule nachgewiesen, dass Mononatriumrisedronat 75 mg (n = 524) an 2 aufeinanderfolgenden Tagen pro Monat und Mononatriumrisedronat einmal täglich 5 mg (n = 527) gleichwertig sind. In beiden Gruppen war nach 6, 12 und 24 Monaten sowie am Endpunkt eine statistisch signifikante, mittlere prozentuale Erhöhung der Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule ge-

genüber dem Ausgangswert zu beobachten.

Das klinische Programm für Mononatriumrisedronat einmal täglich untersuchte den Effekt auf das Risiko für Hüft- und Wirbelfrakturen und umfasste Frauen in der frühen und späten Postmenopause mit und ohne Frakturen. Es wurden Tagesdosen von 2,5 mg und 5 mg untersucht und alle Behandlungsgruppen, einschließlich der Kontrollgruppen, erhielten Calcium und (bei niedrigen Werten zu Behandlungsbeginn) Vitamin D. Das absolute und relative Risiko für neue Wirbel- und Hüftfrakturen wurde auf der Basis einer Analyse der Zeit bis zum ersten Frakturereignis bestimmt.

Zwei placebokontrollierte klinische Studien (n = 3.661) schlossen postmenopausale Frauen unter 85 Jahren mit vorbestehenden Wirbelfrakturen ein. Eine dreijährige Behandlung mit 5 mg Mononatriumrisedronat pro Tag senkte das Risiko für neue Wirbelfrakturen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei Frauen mit mindestens 2 vorbestehenden Wirbelfrakturen verminderte sich das relative Risiko, eine neue Wirbelfraktur zu erleiden, um 49 % und bei Frauen mit mindestens einer vorbestehenden Wirbelfraktur um 41 % (die Inzidenz neuer Wirbelfrakturen betrug in der Mononatriumrisedronat-Gruppe 18,1 % bzw. 11,3 % gegenüber 29,0 % bzw. 16,3 % in der Placebogruppe). 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 darüber hinaus der jährliche Verlust an Körpergröße im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Zwei weitere placebokontrollierte klinische Studien untersuchten postmenopausale Frauen über 70 Jahre mit oder ohne vorbestehende Wirbelfrakturen. Die Studien schlossen 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) und mindestens einem weiteren Risikofaktor ein. 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 mit 2,5 und 5 mg. Die nachstehenden Ergebnisse basieren nur auf einer *A-posteriori*-Analyse von Untergruppen, die entsprechend der klinischen Praxis und gegenwärtigen Definitionen der Osteoporose festgelegt wurden:

- In der Untergruppe der Patienten mit einem BMD-T-Score im Bereich des Schenkelhalses < -2,5 SD (NHANES III) und mindestens einer vorbestehenden Wirbelfraktur verringerte eine dreijährige Behandlung mit Mononatriumrisedronat das Risiko für Hüftfrakturen im Vergleich zur Kontrollgruppe um 46 % (Hüftfrakturinzidenz in den gepoolten Mononatriumrisedronat-Dosisgruppen mit 2,5 mg und 5 mg 3,8 %, in der Placebogruppe 7,4 %).

- Die Daten lassen vermuten, dass demgegenüber bei sehr alten Patienten (≥ 80 Jahre) ein geringerer Schutz beobachtet werden könnte. Dies ist möglicherweise eine Folge der mit fortschreitendem Alter zunehmenden Bedeutung nicht-skelettaler Faktoren für Hüftfrakturen.

Sekundäre Endpunktanalysen der Daten aus diesen Studien zeigten eine Abnahme des Risikos für neue Wirbelfrakturen bei Patienten mit erniedrigter Knochenmineraldichte am Schenkelhals ohne vorbestehende Wirbelfraktur wie auch bei Patienten mit erniedrigter Knochenmineraldichte am Schenkelhals mit oder ohne vorbestehende Wirbelfraktur.

Die tägliche Einnahme von 5 mg Mononatriumrisedronat über 3 Jahre führte im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer Erhöhung der Knochenmineraldichte an Lendenwirbelsäule, Schenkelhals, Trochanter und Handgelenk und zum Erhalt der Knochenmineraldichte im mittleren Radiusschaff.

Im Anschluss an eine dreijährige Behandlungsphase mit täglich 5 mg Mononatriumrisedronat trat während einer einjährigen Nachbeobachtungsphase ohne Behandlung eine schnelle Reversibilität der durch Mononatriumrisedronat verursachten Hemmung des Knochenumsatzes ein.

Knochenbiopsien 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 eine normale Knochenmineralisation. Diese Daten in Verbindung mit der verringerten Inzidenz osteoporotisch bedingter Frakturen im Bereich der Wirbel 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 Mononatriumrisedronat-Gruppe noch in der Kontrollgruppe Hinweise auf behandlungsbedingte Magen-, Zwölffingerdarm- oder Ösophagus-Ulzera, obgleich in der Mononatriumrisedronat-Gruppe gelegentlich eine Duodenitis beobachtet wurde.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit 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 Osteogenese 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 Placebo-

gruppe 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 Osteogenese imperfecta nicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe erfolgt die Resorption verhältnismäßig schnell ($t_{\max} \sim 1$ Stunde) und im untersuchten Bereich dosisunabhängig (Studien mit Einmaldosierung: 2,5–30 mg; Studien mit Mehrfachdosierung: 2,5–5 mg täglich sowie bis zu 75 mg an 2 aufeinanderfolgenden Tagen pro Monat). Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Tablette beträgt 0,63 % und wird vermindert, wenn Mononatriumrisedronat zusammen mit Nahrung eingenommen wird. Im Vergleich zu einer vierstündigen Nahrungskarenz nach der Einnahme sank die Bioverfügbarkeit bei der Einnahme eines Frühstücks 30 Minuten bzw. 1 Stunde nach der Verabreichung einer Risedronat-Tablette um 50 % bzw. 30 %. Bei der Einnahme der 75 mg-Tablette mit hartem Wasser war die Bioverfügbarkeit um etwa 60 % geringer als bei der Einnahme mit weichem Wasser. 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 werden nach 28 Tagen im Urin wiedergefunden. Die mittlere renale Clearance beträgt 105 ml/min und die mittlere Gesamt-Clearance 122 ml/min, wobei die Differenz wahrscheinlich auf eine Clearance auf Grund der Knochenadsorption zurückzuführen 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 3 Eliminationsphasen mit einer terminalen Halbwertszeit von 480 Stunden.

Andere besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Patienten, die Acetylsalicylsäure/NSAR einnehmen

Bei den regelmäßigen Anwendern von Acetylsalicylsäure oder NSAR (an 3 oder mehr Tagen pro Woche) war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse 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 in Form von Enzymerhöhungen, die bei der Ratte mit histologischen Veränderungen einhergingen. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist unbekannt. Bei Ratten und Hunden trat unter Expositionen, die höher als die therapeutische Exposition beim Menschen angesehen werden, eine testikuläre Toxizität auf. Dosisabhängige Fälle von Irritationen der oberen Atemwege wurden bei Nagetieren häufig bemerkt. Ähnliche Effekte wurden für andere Bisphosphonate beobachtet. In Langzeitstudien an Nagern wurden darüber hinaus Auswirkungen auf die unteren Atemwege beobachtet, allerdings ist die klinische Relevanz dieser Beobachtungen unklar. In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Expositionen, die ähnlich der klinischen Exposition waren, Ossifikationsveränderungen an Sternum und/oder Schädel der Feten behandelter Ratten beobachtet sowie Hypokalzämie und Mortalität bei trächtigen weiblichen Tieren, die den Wurf austrugen. Unter Dosen von 3,2 mg/kg/Tag bei Ratten und 10 mg/kg/Tag bei Kaninchen gab es keine Hinweise auf eine Teratogenität, allerdings sind nur von einer geringen Anzahl Kaninchen Daten verfügbar. Maternale Toxizität 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
Maisstärke
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumstearylformat (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat [pflanzlich] (Ph. Eur.)

Filmüberzug:

Opadry Rosa II85F240031
bestehend aus:
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talk
Eisen(III)-oxid (E 172)

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

Durchsichtige PVC/PVdC-Aluminiumblisterpäckungen in einer Faltschachtel.
Blisterpackungen in Packungen mit 2 oder 6 Tabletten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

80934.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. Oktober 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19. Februar 2016

10. STAND DER INFORMATION

März 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt