

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actonel einmal wöchentlich 35 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 35 mg Natrium-Risedronat (entsprechend 32,5 mg Risedronsäure).  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 126,0 mg Lactose-Monohydrat (entsprechend 119,7 mg Lactose).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Ovale, hellorange, 11,7 x 5,8 mm große Filmtablette mit der Gravur „RSN“ auf der einen Seite und „35 mg“ auf der anderen.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, um das Risiko vertebraler Frakturen zu minimieren.

Zur Behandlung der manifesten postmenopausalen Osteoporose, um das Risiko von Hüftfrakturen zu minimieren (siehe Abschnitt 5.1).

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 1x wöchentlich 1 Filmtablette Actonel 35 mg. Die Filmtablette wird immer am jeweils selben Tag der Woche eingenommen.

##### Spezielle Patientengruppen

###### Ältere Patienten:

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, da die Bioverfügbarkeit, die Verteilung und Elimination bei älteren (> 60 Jahre) und jüngeren Patienten vergleichbar sind.

Dies gilt auch für die sehr alte ( $\geq$  75 Jahre) postmenopausale Population.

###### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance geringer als 30 ml/min) ist Natrium-Risedronat kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

### Kinder und Jugendliche:

Natrium-Risedronat wird aufgrund von unzureichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen (siehe auch Abschnitt 5.1).

### **Art der Anwendung**

Die Resorption von Risedronat wird durch Nahrungsmittel beeinträchtigt; um eine adäquate Resorption zu gewährleisten, nimmt der Patient Actonel einmal wöchentlich 35 mg folgendermaßen ein:

- Vor dem Frühstück: mindestens 30 Minuten vor der ersten Einnahme von Nahrung, anderen Arzneimitteln oder Flüssigkeit (ausgenommen Leitungswasser).

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass bei Vergessen einer Dosis die Einnahme von Actonel einmal wöchentlich 35 mg Filmtabletten an dem Tag nachzuholen ist, an dem sie sich daran erinnern. Danach soll die Einnahme wieder am üblicherweise vorgesehenen Tag erfolgen. Es dürfen nicht zwei Filmtabletten an einem Tag eingenommen werden.

Die Tabletten werden im Ganzen eingenommen und dürfen weder gelutscht noch zerkaut werden. Um die Passage der Tablette in den Magen zu unterstützen, wird Actonel einmal wöchentlich 35 mg in einer aufrechten Körperhaltung zusammen mit einem Glas Leitungswasser ( $\geq 120$  ml) eingenommen.

Die Patienten dürfen sich nach der Einnahme der Tablette 30 Minuten lang nicht hinlegen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Gabe von zusätzlichem Calcium und Vitamin D sollte in Erwägung gezogen werden, wenn deren Zufuhr mit der Nahrung unzureichend ist.

Die optimale Dauer einer Bisphosphonatbehandlung bei Osteoporose ist nicht geklärt. Es sollte periodisch anhand des Nutzens und der potenziellen Risiken des Wirkstoffs Risedronat für den individuellen Patienten geprüft werden, ob es notwendig ist, die Behandlung fortzusetzen, insbesondere bei einer Anwendung von fünf oder mehr Jahren.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Nahrungsmittel, Getränke (ausgenommen Leitungswasser) und Arzneimittel mit polyvalenten Kationen (wie Calcium, Magnesium, Eisen sowie Aluminium) beeinträchtigen die Resorption von Bisphosphonaten und dürfen daher nicht gleichzeitig mit Actonel einmal wöchentlich 35 mg eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Um die gewünschte Wirkung zu erreichen, ist eine strikte Einhaltung der angegebenen Dosierungsempfehlung notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

Die Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei der Behandlung der Osteoporose hängt von einer niedrigen Knochenmineraldichte und/oder dem Vorherrschen von Frakturen ab.

Hohes Alter oder klinische Risikofaktoren für Frakturen alleine sind keine Gründe zur Initiierung einer Osteoporosebehandlung mit einem Bisphosphonat.

Es liegen nur begrenzte Beweise vor, die die Wirksamkeit von Bisphosphonaten, einschließlich Risedronat, bei sehr alten Patienten ( $> 80$  Jahre) stützen (siehe Abschnitt 5.1).

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

- bei Patienten mit Ösophagus-Erkrankungen in der Anamnese, die eine verzögerte Passage oder Entleerung der Speiseröhre bedingen, wie z. B. Strikturen oder Achalasie.
- bei Patienten, denen es nicht möglich ist, nach der Einnahme der Tabletten 30 Minuten lang in aufrechter Körperhaltung zu verbleiben.
- wenn Risedronat Patienten mit aktiven oder rezenter Ösophagusbeschwerden oder Beschwerden im oberen Bauchraum verabreicht wird (einschließlich bekanntem Barrett-Ösophagus).

Der verordnende Arzt muss in diesen Fällen die Patienten auf die Bedeutung der Einnahmевorschriften und ihre Beachtung hinweisen und ebenso darauf, auf jegliche Anzeichen einer möglichen ösophagealen Reaktion zu achten. Die Patienten sind anzuweisen, rechtzeitig medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn Symptome einer ösophagealen Irritation, wie z. B. Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken, retrosternale Schmerzen oder neu auftretendes/stärker gewordenes Sodbrennen, auftreten.

Eine Hypokalzämie ist vor Einleitung der Actonel einmal wöchentlich 35 mg-Therapie zu behandeln. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels (z. B. Funktionsstörungen der Nebenschilddrüse, Hypovitaminose D) sind zu Beginn der Actonel einmal wöchentlich 35 mg-Therapie ebenfalls zu behandeln.

Bei Krebspatienten, deren Behandlungsstrategie u. a. primär intravenös verabreichte Bisphosphonate umfasste, ist über eine Osteonekrose des Kiefers berichtet worden, die im Allgemeinen mit einer Zahnextraktion und/oder lokaler Infektion (einschließlich Osteomyelitis) in Zusammenhang stand. Viele dieser Patienten erhielten auch eine Chemotherapie und Corticosteroide. Eine Osteonekrose des Kiefers ist auch bei Osteoporosepatienten beobachtet worden, die mit oral verabreichten Bisphosphonaten behandelt wurden.

Bei Patienten mit gleichzeitig vorhandenen Risikofaktoren (z. B. Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Behandlung mit Corticosteroiden, schlechte Mundhygiene) muss vor einer Behandlung mit Bisphosphonaten eine zahnärztliche Untersuchung mit geeigneten Vorsorgemaßnahmen in Betracht gezogen werden.

Während der Behandlung sollten diese Patienten so weit wie möglich invasive dentale Eingriffe vermeiden. Bei Patienten, die während einer Bisphosphonattherapie eine Kieferosteonekrose entwickeln, kann eine zahnchirurgische Behandlung die Situation verschlechtern. Es sind keine Daten darüber verfügbar, ob bei Patienten, die Zahnbehandlungen benötigen, durch ein Absetzen der Bisphosphonatbehandlung das Risiko für eine Osteonekrose des Kiefers verringert wird.

Die klinische Beurteilung des behandelnden Arztes muss für den auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung beruhenden Behandlungsplan für den einzelnen Patienten richtungsweisend sein.

Bei der Anwendung von Bisphosphonaten wurde über Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs berichtet, und zwar hauptsächlich im Zusammenhang mit Langzeitbehandlungen. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Knochennekrose des äußeren Gehörgangs zählen die Anwendung von Steroiden und chemotherapeutischen Behandlungen und/oder lokale Risikofaktoren wie z. B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Knochennekrose des äußeren Gehörgangs sollte bei Patienten, die Bisphosphonate erhalten und mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohreninfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

#### Atypische Femurfrakturen

Vor allem bei Patienten, die eine Osteoporosedauerbehandlung erhielten, sind bei der Bisphosphonattherapie atypische Fälle von subtrochantären und diaphysären Femurfrakturen aufgetreten. Diese Querfrakturen und kurzen Schrägfrakturen können überall am Femur auftreten, von direkt unterhalb des Trochanter minors bis oberhalb des Gelenkabschnitts. Diese Frakturen treten ohne oder mit minimaler vorhergehender Verletzung auf und einige Patienten erleiden Wochen oder gar Monate vor der endgültigen Femurfraktur Schmerzen am Oberschenkel oder in der Leistengegend, was oftmals in Verbindung mit Anzeichen von Stressfrakturen gebracht wird. Frakturen treten häufig beidseitig auf – bei Patienten in einer Bisphosphonattherapie, bei denen eine Femurschaftfraktur aufgetreten ist, sollte also immer der kontralaterale Femur untersucht werden. Es wurde auch von schlechter Wundheilung dieser Frakturen berichtet. Es ist ratsam, die Bisphosphonattherapie bei

Patienten, bei denen eine atypische Femurfraktur vermutet wird, auszusetzen, bis die Einschätzung des Patienten anhand einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung abgeschlossen ist. Während der Bisphosphonatbehandlung sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, Schmerzen am Oberschenkel, an der Hüfte und in der Leistengegend zu berichten, und alle Patienten mit derartigen Symptomen sollten auf eine unvollständige Femurfraktur untersucht werden.

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine eigenen Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt, jedoch zeigten sich während der klinischen Studien keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln.

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit polyvalenten Kationen (wie Calcium, Magnesium, Eisen sowie Aluminium) beeinträchtigt die Resorption von Natrium-Risedronat (siehe Abschnitt 4.4).

Natrium-Risedronat wird im Körper nicht metabolisiert; es induziert nicht die Cytochrom-P450-Enzyme und hat eine geringe Proteinbindung.

In den Phase-III-Studien zur Osteoporose mit Natrium-Risedronat, das täglich eingenommen wurde, wurde bei 33 % der Patienten über eine Einnahme von Acetylsalicylsäure bzw. bei 45 % der Patienten über eine Einnahme von NSAR berichtet. In der Phase-III-Studie zur einmal wöchentlichen Einnahme wurde bei 57 % der postmenopausalen Frauen über eine Einnahme von Acetylsalicylsäure bzw. 40 % der postmenopausalen Frauen über eine Einnahme von NSAR berichtet. In der Gruppe der Patienten, die regelmäßig Acetylsalicylsäure oder NSAR einnehmen (mind. 3x in der Woche), war die Inzidenz von Nebenwirkungen im oberen Bauchraum bei den mit Natrium-Risedronat behandelten Patienten vergleichbar mit derjenigen in der Kontrollgruppe.

Wenn es zweckmäßig erscheint, kann Natrium-Risedronat gleichzeitig mit einer Östrogensersatztherapie verabreicht werden (dies gilt nur für Frauen).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen keine Daten zur Behandlung von schwangeren Frauen mit Natrium-Risedronat vor. Tierexperimentelle Untersuchungen haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Studien an Tieren weisen darauf hin, dass Natrium-Risedronat in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht.

Natrium-Risedronat darf nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit angewendet werden.

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Natrium-Risedronat wurde in klinischen Studien der Phase III an mehr als 15.000 Patienten untersucht. Die Mehrzahl der in den klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer und erforderten keinen Abbruch der Behandlung.

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien der Phase III an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose berichtet wurden, die bis zu 36 Monate lang entweder Risedronat 5 mg/Tag (n = 5.020) oder Placebo (n = 5.048) erhalten haben, und die möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Natrium-Risedronat-Behandlung in Zusammenhang stehen, werden in folgenden Häufigkeitskategorien angegeben (Inzidenzen vs. Placebo sind in Klammern angeführt): 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: Verstopfung (5,0 % vs. 4,8 %), Dyspepsie (4,5 % vs. 4,1 %), Übelkeit (4,3 % vs. 4,0 %), Bauchschmerzen (3,5 % vs. 3,3 %), Diarrhö (3,0 % vs. 2,7 %)

Gelegentlich: Gastritis (0,9 % vs. 0,7 %), Ösophagitis (0,9 % vs. 0,9 %), Dysphagie (0,4 % vs. 0,2 %), Duodenitis (0,2 % vs. 0,1 %), Ulzera in der Speiseröhre (0,2 % vs. 0,2 %)

Selten: Glossitis ( $< 0,1$  % vs. 0,1 %), Striktur der Speiseröhre ( $< 0,1$  % vs. 0,0 %),

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Häufig: Muskel- und Knochenschmerzen (2,1% vs. 1,9%)

Untersuchungen:

Selten: Abweichende Leberfunktionswerte\*

\*Keine relevanten Inzidenzen aus Osteoporosestudien der Phase III; die genannten Häufigkeiten basieren auf Nebenwirkungsmeldungen/Laborbefunden/Reexpositionen aus früheren klinischen Studien.

In einer einjährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie, in der Natrium-Risedronat 5 mg täglich (n = 480) mit Natrium-Risedronat 35 mg wöchentlich (n = 485) bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose verglichen wurde, waren die allgemeinen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile ähnlich. Es wurde über folgende zusätzliche und von den Prüfern als möglicherweise oder wahrscheinlich mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen berichtet (die Inzidenz war in der mit Risedronat 35 mg behandelten Gruppe höher als in der mit Natrium-Risedronat 5 mg behandelten Gruppe): gastrointestinale Störungen (1,6 % vs. 1,0 %) und Schmerzen (1,2 % vs. 0,8 %).

In einer zweijährigen Studie mit an Osteoporose leidenden Männern war die allgemeine Sicherheit und Verträglichkeit in der behandelten Gruppe ähnlich wie in der Placebogruppe. Die Nebenwirkungen entsprachen jenen, die bereits bei Frauen beobachtet wurden.

Laborbefunde:

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

Folgende zusätzliche Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung berichtet (Häufigkeit nicht bekannt):

Augenerkrankungen:

Iritis, Uveitis, Entzündung der Augenhöhle

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Osteonekrose des Kiefers

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Überempfindlichkeit und Hautreaktionen, einschließlich Angioödem, generalisierter Ausschlag, Urtikaria und Hautreaktionen mit Blasenbildung, davon einige mit schwerem Verlauf, einschließlich Einzelfällen von Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse und leukozytoklastischer Vaskulitis.  
Haarausfall.

Erkrankungen des Immunsystems:

Anaphylaktische Reaktion

Leber- und Gallenerkrankungen:

Schwere Leberstörungen. In den meisten berichteten Fällen wurden die Patienten auch mit anderen Produkten, die bekanntermaßen Leberstörungen hervorrufen, behandelt.

Nach der Markteinführung sind die folgenden Reaktionen berichtet worden:

Selten: Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonatklasse)

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

**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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

**4.9 Überdosierung**

Es liegen keine spezifischen Informationen über die Behandlung einer Überdosierung mit Natrium-Risedronat vor.

Verminderungen der Calciumwerte im Serum sind nach einer erheblichen Überdosis zu erwarten. Bei einigen dieser Patienten können auch Symptome einer Hypokalzämie auftreten.

Zur Bindung von Risedronat und zur Reduzierung der Resorption von Natrium-Risedronat sollten Milch oder Antacida, die Magnesium, Calcium bzw. Aluminium enthalten, verabreicht werden. Bei einer erheblichen Überdosis ist eine Magenspülung zur Entfernung von nicht resorbiertem Natrium-Risedronat zu erwägen.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate; ATC-Code: M05BA07

## **Wirkmechanismus**

Natrium-Risedronat ist ein Pyridinyl-Bisphosphonat, das an Knochen-Hydroxylapatit bindet und die osteoklastische Knochenresorption hemmt. Der Knochenumbau ist vermindert, während gleichzeitig die Aktivität der Osteoblasten und die Knochenmineralisation erhalten bleiben.

In präklinischen Untersuchungen zeigte Natrium-Risedronat eine ausgeprägte antiosteoklastische und antiresorptive Wirksamkeit, die zu einer dosisabhängigen Erhöhung der Knochendichte und der biomechanischen Festigkeit führte.

## **Pharmakodynamische Wirkungen**

Die Aktivität von Natrium-Risedronat wurde in pharmakodynamischen und klinischen Studien durch Messung von biochemischen Knochenumsatzmarkern bestätigt. In Studien an postmenopausalen Frauen wurde die Abnahme dieser biochemischen Knochenumsatzmarker innerhalb des ersten Monats beobachtet und erreichte innerhalb von 3–6 Monaten ihr Maximum. Die Abnahme der biochemischen Marker des Knochenumbaus war bei Actonel einmal wöchentlich 35 mg und Actonel 5 mg täglich über einen Zeitraum von 12 Monaten ähnlich.

In einer Osteoporosestudie mit Männern wurde frühestens nach drei Monaten eine Abnahme der biochemischen Marker des Knochenumbaus beobachtet, die auch nach 24 Monaten festzustellen war.

## **Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**

### Behandlung der postmenopausalen Osteoporose:

Mehrere Risikofaktoren stehen mit der Entwicklung einer postmenopausalen Osteoporose im Zusammenhang. Dazu zählen niedrige Knochenmasse, niedrige Knochenmineraldichte, früh einsetzende Menopause, Rauchen in der Anamnese und Osteoporose in der Familienanamnese. Die klinischen Folgen einer Osteoporose sind Frakturen. Das Risiko dafür erhöht sich mit der Anzahl der Risikofaktoren.

Basierend auf den Ergebnissen der durchschnittlichen Änderung der Knochenmineraldichte (BMD) an der Lendenwirbelsäule zeigte sich in einer einjährigen, multizentrischen, doppelblinden Studie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, dass Actonel einmal wöchentlich 35 mg (n = 485) und Actonel 5 mg täglich (n = 480) therapeutisch äquivalent sind.

Das klinische Programm wurde zur Untersuchung der Wirkung von Natrium-Risedronat, das einmal täglich eingenommen wird, bei einem Risiko für Hüft- und vertebrale Frakturen durchgeführt und umfasste Frauen in der frühen und späten Postmenopause, mit oder ohne Frakturen. Es wurden Tagesdosen von 2,5 mg und 5 mg verabreicht und alle Gruppen, einschließlich der Kontrollgruppe, erhielten zusätzlich Calcium und Vitamin D (falls die Ausgangswerte niedrig waren). Zur Bestimmung des relativen bzw. absoluten Risikos für das Auftreten neuer Hüft- und vertebraler Frakturen wurden die Zeiträume bis zum Auftreten der ersten klinischen Ereignisse analysiert.

- Es liegen zwei placebokontrollierte Studien (n = 3.661) mit postmenopausalen Frauen unter 85 Jahren und vertebralen Frakturen bei Studienbeginn vor. Natrium-Risedronat 5 mg, täglich über 3 Jahre eingenommen, führte im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer Abnahme des Risikos für das Auftreten neuer vertebraler Frakturen. Bei Frauen mit mindestens zwei bzw. mindestens einer vertebralen Fraktur betrug die relative Risikoreduktion 49 % bzw. 41 % (Inzidenz neuer vertebraler Frakturen unter Natrium-Risedronat: 18,1 % bzw. 11,3 %; unter Placebo: 29,0 % bzw. 16,3 %). Der Therapieeffekt zeigte sich bereits am Ende des ersten Behandlungsjahres. Vorteile wurden auch bei Frauen erzielt, die zu Studienbeginn multiple Frakturen aufwiesen. Natrium-Risedronat 5 mg täglich führte im Vergleich zur Kontrollgruppe auch zu einer Verringerung der jährlichen Abnahme der Körpergröße.

- Weitere zwei placebokontrollierte Studien umfaßten postmenopausale Frauen über 70 Jahre, mit oder ohne vertebrale Frakturen bei Studienbeginn. Frauen im Alter von 70–79 Jahren wurden eingeschlossen, wenn die Knochenmineraldichte am Oberschenkelhals einen T-Score von  $< -3$  Standardabweichung betrug (Klassifizierung des Herstellers, entspricht  $-2,5$  Standardabweichung gem. NHANES III, National Health and Nutrition Examination Survey) und mindestens ein weiterer Risikofaktor gegeben war. Frauen im Alter ab 80 Jahre konnten dann eingeschlossen werden, wenn mindestens ein nicht mit dem Knochengestüt in Verbindung stehender Risikofaktor für das Auftreten einer Hüftfraktur oder eine geringe Knochenmineraldichte am Oberschenkelhals vorlag. Eine statistische Signifikanz hinsichtlich der Wirksamkeit von Natrium-Risedronat gegenüber Placebo ist nur dann gegeben, wenn beide Behandlungsgruppen (2,5 mg und 5 mg) zusammengenommen werden.
- Die folgenden Ergebnisse basieren auf einer a posteriori-Analyse der Subgruppen, die anhand der klinischen Praxis und der derzeitigen Definition der Osteoporose definiert wurden:
  - In der Subgruppe jener Patienten, die zu Studienbeginn eine Knochenmineraldichte am Oberschenkelhals mit einem T-Score von  $\leq -2,5$  Standardabweichung (NHANES III) und mindestens eine vertebrale Fraktur aufwiesen, wurde, im Vergleich zur Kontrollgruppe, nach 3-jähriger Gabe von Natrium-Risedronat das Risiko für das Auftreten einer Hüftfraktur um 46 % vermindert (die Inzidenz der Hüftfrakturen in der zusammengefassten Gruppe mit Natrium-Risedronat 2,5 mg und 5 mg lag bei 3,8 %, in der Placebogruppe bei 7,4 %).
  - Die Daten weisen darauf hin, dass bei sehr alten Patientinnen ( $\geq 80$  Jahre) ein geringerer Schutz als oben angeführt beobachtet werden kann. Dies kann durch die mit zunehmendem Alter steigende Bedeutung der nicht mit dem Knochengestüt zusammenhängenden Risikofaktoren für Hüftfrakturen bedingt sein.
  - In diesen Studien zeigte die Analyse der Daten als sekundären Endpunkt eine Abnahme des Risikos für das Auftreten neuer vertebraler Frakturen bei Patientinnen mit einer niedrigen Knochenmineraldichte am Oberschenkelhals ohne vertebrale Frakturen sowie bei Patientinnen mit einer niedrigen Knochenmineraldichte am Oberschenkelhals mit und ohne vertebrale Frakturen.
- Natrium-Risedronat 5 mg, täglich über 3 Jahre eingenommen, führte, im Vergleich zur Kontrollgruppe, zu einer Erhöhung der Knochenmineraldichte an Lendenwirbelsäule, Oberschenkelhals, Trochanter und Handgelenk und verhinderte den Knochenabbau im mittleren Radiuschaft.
- Ein einjähriges Follow-up nach einer 3 Jahre dauernden Therapie mit Natrium-Risedronat 5 mg täglich zeigte, dass der hemmende Einfluss von Natrium-Risedronat auf den Knochenumbau rasch nachläßt.
- Knochenbiopsieproben von postmenopausalen Frauen, die 2–3 Jahre lang mit Natrium-Risedronat 5 mg täglich behandelt wurden, zeigten erwartungsgemäß eine mäßige Abnahme des Knochenstoffwechsels. Der während der Natrium-Risedronat-Behandlung gebildete Knochen zeigte eine normale Lamellenstruktur und Knochenmineralisation. Zusammen mit der abnehmenden Inzidenz von mit Osteoporose zusammenhängenden vertebralen Frakturen bei Frauen mit Osteoporose zeigen diese Daten, dass keine nachteilige Wirkung auf die Qualität der Knochen gegeben ist.
- Bei einer Reihe von Patienten mit verschiedenen mäßigen bis schweren gastrointestinalen Beschwerden zeigten endoskopische Befunde weder in der Natrium-Risedronat-Gruppe noch in der Kontrollgruppe Hinweise auf behandlungsbedingte Magen-, Zwölffingerdarm- oder Ösophagus-Ulzera, obgleich gelegentlich eine Duodenitis in der Natrium-Risedronat-Gruppe beobachtet wurde.

### Behandlung der Osteoporose bei Männern

Natrium-Risedronat 35 mg einmal wöchentlich erwies sich in einer zweijährigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 284 männlichen Patienten (Natrium-Risedronat 35 mg: n = 191) im Alter von 36 bis 84 Jahren als wirksam. Alle Patienten erhielten zusätzlich Calcium und Vitamin D.

Bereits sechs Monate nach Beginn der Behandlung mit Natrium-Risedronat war eine Zunahme der Knochenmineraldichte zu beobachten. Natrium-Risedronat 35 mg einmal wöchentlich führte nach zweijähriger Behandlung zu einer durchschnittlichen Zunahme der Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule, am Oberschenkelhals, am Trochanter und an der gesamten Hüfte verglichen mit Placebo. Eine Wirksamkeit hinsichtlich Frakturen wurde in dieser Studie nicht nachgewiesen. Die Wirkung von Natrium-Risedronat auf die Knochen (Anstieg der Knochenmineraldichte und Abnahme der Knochenumsatzmarker) ist bei Männern und Frauen ähnlich.

### **Kinder und Jugendliche:**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Natrium Risedronat wurde in einer dreijährigen Studie (randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrischen, Parallel-Gruppen Studie mit der Dauer von einem Jahr, gefolgt von 2 Jahren Open-Label Behandlung) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 4 bis unter 16 Jahren mit leichter bis mäßiger Osteogenesis Imperfecta untersucht. In dieser Studie erhielten Patienten mit einem Körpergewicht von 10 - 30 kg 2,5 mg Risedronat und Patienten mit einem Körpergewicht von über 30 kg 5 mg Risedronat täglich.

Nach dem Abschluss ihrer einjährigen randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase zeigte sich in der Risedronat-Gruppe im Vergleich zu der Placebo-Gruppe ein statistisch signifikanter Anstieg der Knochenmineraldichte (BMD) der Lendenwirbelsäule. Jedoch wurde im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine erhöhte Anzahl von Patienten mit mindestens einer neuen morphometrischen vertebrealen Fraktur (identifiziert durch Röntgenbild) identifiziert. Während der einjährigen doppelblinden Phase lag der Prozentsatz der Patienten, bei denen eine klinische Fraktur festgestellt wurde, bei 30,9 % in der Risedronat-Gruppe und bei 49,0 % in der Placebo-Gruppe. In der open-label Phase, in der alle Patienten Risedronat erhielten (Monat 12 bis Monat 36), wurden klinische Frakturen bei 65,3 % der Patienten, die anfänglich in die Placebo-Gruppe eingeschlossen worden waren, und bei 52,9 % der Patienten, die anfänglich in die Risedronat-Gruppe eingeschlossen worden waren, festgestellt. Insgesamt unterstützen diese Ergebnisse nicht die Verwendung von Natrium Risedronat bei pädiatrischen Patienten mit leichter bis mäßiger Osteogenesis Imperfecta.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### ***Resorption:***

Die Resorption nach oraler Gabe erfolgt verhältnismäßig schnell ( $t_{\max} \sim 1$  Stunde) und ist im untersuchten Bereich dosisunabhängig (Untersuchungen zur Einmalgabe: 2,5 bis 30 mg; Untersuchungen zur Mehrfachgabe: 2,5 bis 5 mg pro Tag und bis zu 50 mg wöchentlich). Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Tablette beträgt 0,63 % und wird bei gleichzeitiger Einnahme von Natrium-Risedronat mit Nahrung vermindert. Die Bioverfügbarkeit war bei Frauen und Männern ähnlich.

### ***Verteilung:***

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

### ***Biotransformation:***

Es gibt keine Hinweise auf eine systemische Metabolisierung von Natrium-Risedronat.

### ***Elimination:***

Etwa die Hälfte der resorbierten Dosis wird innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden und 85 % einer intravenös verabreichten 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 der Unterschied wahrscheinlich eine Clearance aufgrund einer Knochenadsorption widerspiegelt. Die renale Clearance ist nicht konzentrationsabhängig und es besteht eine lineare Beziehung zwischen der renalen Clearance und der Kreatinin-Clearance. Nicht resorbiertes Natrium-Risedronat wird unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden.

Nach oraler Verabreichung zeigt die Konzentrations-Zeit-Kurve drei Eliminationsphasen mit einer terminalen Halbwertszeit von 480 Stunden.

### ***Besondere Patientengruppen:***

#### Ältere Patienten:

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

#### Bei Einnahme von Acetylsalicylsäure oder NSAR:

Die Inzidenz an Nebenwirkungen im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts war bei Patienten, die während der Behandlung mit Natrium-Risedronat regelmäßig Acetylsalicylsäure oder NSAR einnahmen (3 oder mehr Tage in der Woche), ähnlich der Kontrollgruppe.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In toxikologischen Untersuchungen an Ratten und Hunden wurden dosisabhängig lebertoxische Effekte durch Natrium-Risedronat beobachtet (hauptsächlich in Form von erhöhten Enzymwerten und histologischen Veränderungen bei Ratten). Die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen ist nicht bekannt. Bei Dosierungen deutlich über der humantherapeutischen Dosis traten bei Ratten und Hunden toxische Effekte im Bereich der Hoden auf. Bei Nagern wurden häufig dosisabhängige Irritationen im Bereich der oberen Atemwege festgestellt. Ähnliche Effekte wurden auch bei anderen Bisphosphonaten beobachtet. In Langzeituntersuchungen mit Nagern traten auch Beeinträchtigungen im Bereich der unteren Atemwege auf, wobei die klinische Relevanz dieser Ergebnisse unklar ist. In Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität wurden bei Expositionen, die ähnlich der klinischen Exposition waren, Veränderungen der Ossifikation an Sternum und/oder Schädel bei den Nachkommen behandelter Ratten beobachtet sowie Hypokalzämie und Mortalität bei trächtigen weiblichen Tieren, die den Wurf austrugen.

Es zeigten sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung bei Ratten, die 3,2 mg/kg/Tag bzw. bei Kaninchen, die 10 mg/kg/Tag erhielten, wobei die Daten von Kaninchen auf einer geringen Zahl an Tieren beruhen. Das Auftreten maternaler toxischer Effekte verhinderte Untersuchungen mit höheren Dosierungen. Untersuchungen zu Genotoxizität und Kanzerogenität zeigten kein erhöhtes Risiko für den Menschen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon A  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug:

Eisenoxid gelb (E172)  
Eisenoxid rot (E172)  
Hypromellose  
Macrogol

Hydroxypropylcellulose  
Hochdisperses Siliziumdioxid  
Titandioxid (E171)

## **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**

Blisterpackungen aus klarer PVC/Aluminiumfolie in Kartonpackungen. Die Packungen enthalten 1, 2, 4, 10, 12 oder 16 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Theramex Ireland Limited  
Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock  
Dublin 1, D01 YE64, Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z. Nr.: 1-24817

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Januar 2003  
Verlängerung der Zulassung: 19. Juli 2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

10.2024

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.