

Risedronat Aurobindo einmal wöchentlich 35 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Risedronat Aurobindo einmal wöchentlich 35 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 35 mg Mononatriumrisedronat, entsprechend 32,4 mg Risedronsäure.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 172,2 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellorange, runde, bikonvexe Filmtabletten, mit Prägung „F27“ auf einer der beiden Seiten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, zur Verringerung des Risikos für Wirbelkörperfrakturen.

Behandlung der manifesten postmenopausalen Osteoporose, zur Verringerung des Risikos für Hüftfrakturen (siehe Abschnitt 5.1).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

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

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

Die Filmtablette muss im Ganzen geschluckt werden; sie darf nicht gelutscht oder gekaut werden. Um

die Passage der Filmtablette in den Magen zu unterstützen, ist die Risedronat Aurobindo Filmtablette 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).

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 Aurobindo 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 Probanden vergleichbar waren.

Dies wurde auch in der betagten postmenopausalen Population im Alter von 75 Jahren und älter nachgewiesen.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

der Einnahmевorschriften notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

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

Hohes Alter oder klinische Risikofaktoren für Frakturen alleine sind keine hinreichenden Gründe, eine Osteoporosebehandlung mit einem Bisphosphonat zu beginnen.

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

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

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

Der verordnende Arzt sollte die Patienten besonders auf die Beachtung der Einnahmевorschriften 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 Risedronat Aurobindo einmal wöchentlich 35 mg-Therapie zu behandeln. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels (wie Funktionsstörungen der Nebenschilddrüse, Hypovitaminose D) sind bei Beginn der Risedronat Aurobindo einmal wöchentlich 35 mg-Therapie ebenfalls zu behandeln.

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

Risedronat Aurobindo einmal wöchentlich 35 mg Filmtabletten

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

Während der Behandlung sollten diese Patienten invasive Dentaleingriffe so weit 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 Leistschmerzen 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 Leitschmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

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.

Sonstige Bestandteile

Lactose

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt; jedoch zeigten sich keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln in den klinischen Studien.

In den Mononatriumrisedronat-Studien der Phase III zur Osteoporose mit täglicher Einnahme von Mononatriumrisedronat gaben 33 % der Patienten die Einnahme von Acetylsalicylsäure bzw. 45 % die Einnahme von NSAR an. In der Phase-III-Studie mit einmal wöchentlicher Einnahme bei postmenopausalen Frauen gaben 57 % bzw. 40 % der Patienten die Einnahme von Acetylsalicylsäure bzw. NSAR an. Bei den regelmäßigen Anwenden von Acetylsalicylsäure oder NSAR (an 3 oder mehr Tagen pro Woche) war die Inzidenz unerwünschter Wirkungen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes bei den mit Mononatriumrisedronat behandelten Patienten und den Kontrollpatienten ähnlich.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Mononatriumrisedronat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass eine geringe Menge Mononatriumrisedronat in die Milch übergeht.

Mononatriumrisedronat darf nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit eingenommen werden.

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

Es wurde kein Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen festgestellt.

4.8 Nebenwirkungen

Mononatriumrisedronat wurde in klinischen Studien der Phase III bei mehr als 15 000 Patienten untersucht. Die in klinischen Studien beobachteten 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: Kopfschmerzen (1,8 % vs. 1,4 %)

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Iritis*

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

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

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 %)

Risedronat Aurobindo einmal wöchentlich 35 mg Filmtabletten

Gelegentlich: Gastritis (0,9 % vs. 0,7 %), Ösophagitis (0,9 % vs. 0,9 %), Dysphagie (0,4 % vs. 0,2 %), Duodenitis (0,2 % vs. 0,1 %), Ösophagus-Ulkus (0,2 % vs. 0,2 %)

Selten: Glossitis (< 0,1 % vs. 0,1 %), Ösophagusstriktur (< 0,1 % vs. 0,0 %)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

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

Untersuchungen:

Selten: Leberwerte außerhalb des Normbereichs*

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

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

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

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

Die folgenden zusätzlichen unerwünschten Ereignisse wurden nach der Markteinführung berichtet:

Erkrankungen des Immunsystems:

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktion

Augenerkrankungen:

Nicht bekannt: Iritis, Uveitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Atypische subtrochantäre und diaphysäre

Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)

Nicht bekannt: Osteonekrose des Kiefers

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

Zur Bindung von Mononatriumrisedronat und Verringerung der Resorption sollten Milch oder Antazida, die Magnesium, Calcium oder Aluminium enthalten, verabreicht werden. Bei erheblicher Überdosierung kann eine Magenspülung zur Entfernung des nicht resorbierten Mononatriumrisedronats in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate

ATC Code: M05BA07

Mononatriumrisedronat ist ein Pyridinyl-Bisphosphonat, das an Knochen-Hydroxylapatit bindet und die osteoklastäre Knochenresorption hemmt. Der Knochenumsatz ist verringert, während die Osteoblastenaktivität

und die Knochenmineralisation erhalten bleiben. In präklinischen Untersuchungen zeigte Mononatriumrisedronat eine ausgeprägte antiosteoklastäre und antiresorptive Aktivität und eine dosisabhängige Erhöhung der Knochendichte und biomechanischen Skelettfestigkeit. Die Wirksamkeit von Mononatriumrisedronat wurde in pharmakodynamischen und klinischen Studien mittels Messungen von biochemischen Markern des Knochenumsatzes bestätigt. In Untersuchungen an postmenopausalen Frauen wurde eine Abnahme von biochemischen Markern des Knochenumsatzes innerhalb eines Monats beobachtet und erreichte ein Maximum nach 3-6 Monaten. Die Abnahme der biochemischen Marker des Knochenumsatzes nach 12 Monaten war unter Mononatriumrisedronat 35 mg einmal wöchentlich und Mononatriumrisedronat 5 mg täglich ähnlich.

In einer Untersuchung bei Männern mit Osteoporose wurden Abnahmen der biochemischen Marker zum frühesten Untersuchungszeitpunkt nach 3 Monaten und weiterhin nach 24. Monaten beobachtet.

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose:

Eine Anzahl von Risikofaktoren ist mit einer postmenopausalen Osteoporose assoziiert, dazu zählen u.a. eine erniedrigte Knochenmasse, eine erniedrigte Knochenmineraldichte (BMD), früh einsetzende Menopause, Rauchen und eine familiäre Osteoporosebelastung. Die klinische Folge einer Osteoporose sind Frakturen. Das Frakturrisiko steigt mit der Anzahl der Risikofaktoren.

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

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

• Zwei Placebo-kontrollierte klinische Studien (n = 3661) umfassten postmenopausale Frauen unter 85 Jahren mit vorbestehenden vertebrealen Frakturen. Eine dreijährige Behandlung mit 5 mg Mononatriumrisedronat pro Tag senkte das Risiko für

Risedronat Aurobindo einmal wöchentlich 35 mg Filmtabletten

neue Wirbelkörperfrakturen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei Frauen mit mindestens zwei vorbestehenden vertebralem Frakturen verminderte sich das relative Risiko, eine neue Wirbelkörperfraktur zu erleiden, um 49 %, bei Frauen mit mindestens einer vorbestehenden vertebralem Fraktur um 41 % (die Inzidenz neuer Wirbelkörperfrakturen war 18,1 % bzw. 11,3 % in der Mononatriumrisedronatgruppe gegenüber 29,0 % bzw. 16,3 % in der Kontrollgruppe). Der Behandlungseffekt zeigte sich bereits am Ende des ersten Behandlungsjahres. Ein Nutzen wurde auch für jene Frauen nachgewiesen, die zu Studienbeginn multiple Frakturen hatten. Unter 5 mg Mononatriumrisedronat pro Tag verringerte sich ebenfalls der jährliche Verlust an Körpergröße im Vergleich zur Kontrollgruppe.

- Zwei weitere Placebo-kontrollierte klinische Studien schlossen postmenopausale Frauen älter als 70 Jahre mit oder ohne vorbestehende vertebralem Frakturen ein. Frauen im Alter von 70-79 Jahren mit einem BMD T-Score des Schenkelhalses von < -3 SD (nach Herstellerangaben, entsprechend $-2,5$ SD nach NHANES III) wurden in die Studien aufgenommen, falls sie mindestens einen weiteren Risikofaktor aufwiesen. Frauen, die 80 Jahre oder älter waren, konnten in die Studien aufgenommen werden, falls bei ihnen mindestens ein nicht-skelettaler Risikofaktor für Hüftfrakturen vorlag oder sie eine niedrige Knochenmineraldichte am Schenkelhals hatten. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Mononatriumrisedronat und Placebo zeigte sich nur bei Zusammenfassung der beiden Dosisgruppen 2,5 und 5 mg. Die nachstehenden Ergebnisse basieren nur auf einer *a-posteriori* Analyse von Untergruppen, die entsprechend klinischer Praxis und gegenwärtiger Definitionen der Osteoporose festgelegt wurden:
 - In der Untergruppe der Patienten mit einem femoralen BMD T-Score $\leq -2,5$ SD (NHANES III) und zumindest einer vorbestehenden vertebralem Fraktur verringerte eine dreijährige Behandlung mit Mononatriumrisedronat das Risiko für Hüftfrakturen um 46 % im Vergleich zur Kontrollgruppe (Hüftfrakturinzidenz in den zusammengefassten Mononatriumrisedronat Dosisgruppen 2,5 mg und 5 mg 3,8 %, in der Placebogruppe 7,4 %)
 - Die Daten lassen vermuten, dass demgegenüber bei sehr alten Patienten (> 80 Jahre) ein geringerer Schutz beobachtet werden könnte. Dies ist möglicherweise eine Folge der mit fortschreitendem Alter zunehmenden Bedeutung nicht-skelettaler Faktoren für Hüftfrakturen.

Sekundäre Endpunktanalysen der Daten aus diesen Studien zeigten eine Abnahme des Risikos für neue

vertebralem Frakturen bei Patienten mit erniedrigter Knochenmineraldichte am Schenkelhals ohne vorbestehender vertebralem Fraktur wie auch bei Patienten mit erniedrigter Knochenmineraldichte am Schenkelhals mit oder ohne vorbestehender vertebralem Fraktur.

- Die tägliche Einnahme von 5 mg Mononatriumrisedronat über 3 Jahre führte im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer Erhöhung der Knochenmineraldichte (BMD) an Lendenwirbelsäule, Schenkelhals, Trochanter und Handgelenk und zum Erhalt der Knochenmineraldichte im mittleren Radiuschaft.
- Im Anschluss an eine dreijährige Behandlungsphase mit täglich 5 mg Mononatriumrisedronat trat während einer einjährigen Nachbeobachtungsphase eine schnelle Reversibilität der durch Mononatriumrisedronat verursachten Hemmung der Knochenumbaurate ein.
- Knochenbiopsieproben von postmenopausalen Frauen, die 2-3 Jahre lang mit täglich 5 mg Mononatriumrisedronat behandelt worden waren, zeigten eine erwartete, mäßige Abnahme des Knochenumsatzes. Der während der Behandlung mit Mononatriumrisedronat gebildete Knochen zeigte eine normale Lamellenstruktur und eine normale Knochenmineralisation. Diese Daten in Verbindung mit der verringerten Inzidenz osteoporotisch bedingter Frakturen der Lendenwirbelsäule bei Frauen mit Osteoporose sprechen für das Fehlen eines schädlichen Effekts auf die Knochenqualität.
- Bei einer Reihe von Patienten mit verschiedenen, mäßigen bis schweren gastrointestinalen Beschwerden lieferten endoskopische Befunde weder in der Mononatriumrisedronatgruppe noch in der Kontrollgruppe Hinweise auf behandlungsbedingte Magen-, Zwölffingerdarm- oder Ösophagus-Ulzera, obgleich gelegentlich eine Duodenitis in der Mononatriumrisedronatgruppe beobachtet wurde.

Behandlung der Osteoporose des Mannes:

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

Zunahmen des BMD wurden bereits 6 Monate nach Beginn der Behandlung mit Mononatriumrisedronat beobachtet. Mononatriumrisedronat 35 mg einmal wöchentlich führte im Vergleich zu Placebo nach zweijähriger Behandlung zu BMD-Zunahmen an der Lendenwirbelsäule, am Oberschenkelhals, Trochanter und an der gesamten Hüfte. Eine Wirksamkeit gegen Frakturen wurde in dieser Studie nicht belegt.

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

Kinder und Jugendliche:

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Mononatriumrisedronat 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 Mononatriumrisedronatgruppe im Vergleich zur Placebogruppe eine statistisch signifikante Zunahme des BMDs der Lendenwirbelsäule nachgewiesen; allerdings wurde eine gegenüber Placebo erhöhte Anzahl von Patienten mit zumindest 1 neuen morphometrischen (mittels Röntgenuntersuchung nachgewiesenen) Wirbelkörperfraktur in der Mononatriumrisedronatgruppe gefunden. Während der einjährigen Doppelblindphase betrug der Prozentsatz der Patienten, die über klinische Frakturen berichteten, 30,9 % in der Mononatriumrisedronatgruppe 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 Mononatriumrisedronatgruppe randomisiert worden waren, berichtet. Insgesamt stützen die Ergebnisse eine Anwendung von Mononatriumrisedronat bei pädiatrischen Patienten mit milder bis moderater Osteogenesis imperfecta nicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

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

Verteilung:

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

Risedronat Aurobindo einmal wöchentlich 35 mg Filmtabletten

Biotransformation:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine systemische Metabolisierung von Mononatriumrisedronat.

Elimination:

Etwa die Hälfte der resorbierten Dosis wird innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden, und 85 % einer intravenös angewendeten Dosis wird innerhalb von 28 Tagen im Urin wiedergefunden. Die mittlere renale Clearance beträgt 105 ml/min und die mittlere Gesamt-Clearance 122 ml/min, wobei der Unterschied wahrscheinlich einer Clearance aufgrund der Knochenadsorption zuzuschreiben ist. Die renale Clearance ist nicht konzentrationsabhängig, und es besteht eine lineare Beziehung zwischen der renalen Clearance und der Kreatinin-Clearance. Nicht resorbiertes Mononatriumrisedronat wird unverändert mit den Fäzes ausgeschieden. Nach oraler Anwendung zeigt die Konzentrations-Zeit-Kurve drei Eliminationsphasen mit einer terminalen Halbwertszeit von 480 Stunden.

Besondere Patientengruppen:

Ältere Patienten: Keine Dosisanpassung notwendig.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Studien 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. Testikuläre Toxizität trat bei Ratten und Hunden bei Dosierungen auf, die höher als die therapeutische Dosierung beim Menschen angesehen werden. Dosisabhängige Fälle von Irritationen der oberen Atemwege wurden bei Nagetieren häufig bemerkt. Ähnliche Effekte wurden bei anderen Bisphosphonaten beobachtet. In Langzeitstudien an Nagern wurden ebenfalls 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, Knochenveränderungen an Sternum und/oder Schädel der Föten behandelter Ratten beobachtet sowie Hypokalziämie und Mortalität bei trächtigen weiblichen Tieren, die den Wurf austrugen. Es gab keine Hinweise auf Teratogenität bei Dosen von 3,2 mg/kg/Tag bei Ratten und 10 mg/kg/Tag bei Kaninchen, 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
mikrokristalline Cellulose
Crospovidon (Typ A)
Hyprolose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Hyprolose
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Macrogol 8000
Eisen(III)-oxid (E172)
hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in durchsichtigen PVP/PE/Pvdc/Aluminium- Bliesterpackungen mit 1, 2, 4, 10, 12 oder 16 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909-0
Telefax: 089/558909-240

8. ZULASSUNGSNUMMER

84685.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
09.05.2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24.10.2013

10. STAND DER INFORMATION

09.2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig