Risedronsäure Actavis 30 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 30 mg (amorphes) Risedronat-Natrium entsprechend 27,84 mg Risedronsäure.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette enthält 131,3 mg Lactose-Monohydrat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.
Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit 8,5 mm Durchmesser.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Morbus Paget der Knochen.
Risedronsäure Actavis 30 mg ist bei Erwachsenen angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene orale Dosis für Erwachsene ist eine 30-mg-Filmtablette täglich für einen Behandlungszeitraum von zwei Monaten. Falls eine Wiederbehandlung als notwendig erachtet wird (frühestens 2 Monate nach der Erstbehandlung), ist eine neue Behandlung mit derselben Dosis und Therapiedauer möglich. Die Resorption von Risedronsäure Actavis wird durch eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst, daher sollten Patienten zur Sicherstellung einer ausreichenden Resorption Risedronsäure Actavis wie folgt einnehmen:

- Vor dem Frühstück: Mindestens 30 Minuten vor der ersten Aufnahme jeglicher Nahrung oder Getränke (ausgenommen Leitungswasser) sowie anderer Arzneimittel an diesem Tag.

Wenn die Dosierzeit vor dem Frühstück im Einzelfall nicht praktisch durchführbar ist, kann Risedronsäure Actavis täglich immer zur selben Zeit zwischen den Mahlzeiten oder am Abend unter strikter Einhaltung der folgenden Anweisungen eingenommen werden, um die Einnahme auf nüchternen Magen sicherzustellen:

- Zwischen den Mahlzeiten: Risedronsäure Actavis ist mindestens 2 Stunden vor bzw. frühestens 2 Stunden nach der Aufnahme jeglicher Nahrung und Getränke (ausgenommen Leitungswasser) oder anderer Arzneimittel einzunehmen.
- Abends: Risedronsäure Actavis ist frühestens 2 Stunden nach der letzten Aufnahme von Nahrung, Getränken (ausgenommen Leitungswasser) oder anderen Arzneimitteln an diesem Tag und mindestens 30 Minuten vor dem Schlafengehen einzunehmen.

Wenn gelegentlich eine Einnahme versäumt wird, kann die vergessene Risedronsäure Actavis Tablette gemäß den vorstehenden Anweisungen vor dem Frühstück, zwischen den Mahlzeiten oder am Abend nachgeholt werden.
Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht gelutscht oder zerkaut werden. Um den Transport in den Magen zu erleichtern, ist Risedronsäure Actavis in aufrechter Position zusammen mit einem Glas (≥120 ml) Leitungswasser einzunehmen. Nach der Einnahme der Tablette sollten die Patienten sich mindestens 30 Minuten lang nicht hinlegen (siehe Abschnitt 4.4).
Eine Calcium- und Vitamin-D-Supplementation ist zu erwägen, sofern die Versorgung über die Nahrung nicht ausreichend ist, insbesondere weil der Knochenumbauprozess bei der Paget-Krankheit erheblich gesteigert ist.

Besondere Patientengruppen:

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig, da Bioverfügbarkeit, Verteilung und Ausscheidung bei älteren (>60 Jahre) und jüngeren Patienten vergleichbar sind.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit geringer bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Risedronat-Natrium ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Es liegen derzeit keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Risedronat bei dieser Patientengruppe vor. Risedronat wird nicht über die Leber metabolisiert. Daher ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wahrscheinlich nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Risedronat-Natrium bei Kindern unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen (siehe auch Abschnitt 5.1).

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 Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nahrungsmittel, Getränke (ausgenommen Leitungswasser) und Arzneimittel mit mehrwertigen Kationen (z. B. Calcium, Magnesium, Eisen sowie Aluminium) beeinträchtigen die Resorption von Bisphosphonaten und dürfen daher nicht gleichzeitig mit Risedronsäure Actavis eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Um die gewünschte Wirkung zu erzielen, ist es wichtig, dass die Einnahmeanweisungen strikt befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

- bei Patienten mit Ösophagus-Erkrankungen in der Anamnese, welche die ösophageale Passage bzw. die Entleerung verzögern, z.B. Strikturen oder Achalasie.
- bei Patienten, die nicht in der Lage sind, nach Einnahme der Filmtablette mindestens 30 Minuten aufrecht zu sitzen oder zu stehen.
- Wenn Risedronat an Patienten mit aktiven oder kürzlich aufgetretenen ösophagealen oder Oberbauchbeschwerden verordnet wird (einschließlich bekanntem Barrett-Ösophagus).

Der verordnende Arzt sollte die Patienten insbesondere auf die Wichtigkeit der Einhaltung der Einnahmeanweisungen hinweisen und aufmerksam auf Anzeichen und Symptome einer möglichen ösophagealen Reaktion achten. Die Patienten sollten angewiesen werden, rechtzeitig ärztlichen Rat zu suchen, wenn sich bei ihnen Symptome einer Ösophagusreizung entwickeln wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken, retrosternale Schmerzen oder neu einsetzendes oder sich verschlimmerndes Sodbrennen.

Eine bestehende Hypokalzämie muss behandelt werden, bevor die Therapie mit Risedronsäure Actavis begonnen wird. Bei Beginn einer Therapie mit Risedronsäure Actavis sind andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels (z.B. Funktionsstörung der Nebenschilddrüse, Hypovitaminose D) ebenfalls zu behandeln.

Über Fälle von Osteonekrose des Kiefers, üblicherweise im Zusammenhang mit einer Zahnextraktion und/ oder einer lokalen Infektion (einschließlich Osteomyelitis), wurde bei Krebspatienten berichtet, deren Behandlungsschemata primär intravenös verabreichte Bisphosphonate umfassten. Viele dieser Patienten erhielten gleichzeitig Chemotherapie und Corticosteroide. Über das Auftreten von Kiefer-Osteonekrosen wurde auch bei Osteoporosepatienten, die orale Bisphosphonate erhielten, berichtet.

Bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren (z.B. Krebserkrankung, Chemotherapie, Strahlentherapie, Corticosteroide, schlechte Mundhygiene) ist daher vor einer Behandlung mit Bisphosphonaten eine Zahnuntersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung zu erwägen.

Während der Behandlung sollten diese Patienten invasive Dentaleingriffe wenn möglich vermeiden. Bei Patienten, die unter einer Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose im Kieferbereich entwickeln, könnte ein kieferchirurgischer Eingriff diesen Zustand verschlechtern. Es sind keine Daten verfügbar, aus denen hervorgeht, ob durch das Absetzen einer Bisphosphonat-Therapie bei Patienten, die sich unbedingt einer Zahnbehandlung unterziehen müssen, das Risiko für die Entwicklung einer Osteonekrose im Kieferbereich reduziert wird.

Der behandelnde Arzt sollte nach klinischem Ermessen und auf der Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung den Behandlungsplan eines jeden Patienten festlegen.

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

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 Ober-

schenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.
Das Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher sind keine formalen Wechselwirkungsstudien durchgeführt worden. In klinischen Studien zeigten sich jedoch keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln.
Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit mehrwertigen Kationen (z.B. Calcium, Magnesium, Eisen sowie Aluminium) kann die Resorption von Risedronat-Natrium beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.4).
Risedronat-Natrium wird nicht systemisch metabolisiert, induziert nicht das Cytochrom-P450-Enzymsystem und weist lediglich eine geringe Proteinbindung auf.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Risedronat-Natrium bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3), jedoch ist das potenzielle Risiko für den Menschen nicht bekannt. Risedronsäure Actavis darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Stillzeit

Tierstudien deuten darauf hin, dass Risedronat-Natrium in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht.
Risedronsäure Actavis darf während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Risedronsäure Actavis sich auf die Fruchtbarkeit auswirkt.

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

Es sind keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet worden.

4.8 Nebenwirkungen

Risedronat-Natrium wurde in Phase-III-Studien an insgesamt über 15.000 Patienten untersucht. Die Mehrzahl der in klinischen Prüfungen beobachteten Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig ausgeprägt und erforderte in der Regel keinen Abbruch der Therapie.
Nebenwirkungen, die bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose in Phase-III-Studien unter einer Behandlung mit 5 mg/Tag Risedronat-Natrium (n = 5020) bzw. Placebo (n = 5048) bei einer Behandlungsdauer von 36 Monaten auftraten und möglicherweise oder wahrscheinlich mit Risedronat-Natrium in Verbindung stehen, werden im Folgenden gemäß der folgenden Einteilung aufgeführt (Inzidenz im Vergleich zu Placebo in Klammern):
Sehr häufig: ≥1/10
Häufig: ≥1/100 bis <1/10
Gelegentlich: ≥1/1.000 bis <1/100
Selten: ≥1/10.000 bis <1/1.000
Sehr selten: <1/10.000
Nicht bekannt: Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen (1,8% vs. 1,4%)

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Iritis*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation (5,0% vs. 4,8%), Dyspepsie (4,5% vs. 4,1%), Übelkeit (4,3% vs. 4,0%), abdominale Schmerzen (3,5% vs. 3,3%), Durchfall (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 Knochenerkrankungen

Häufig: Schmerzen im Muskel-Skelett-System (2,1% vs. 1,9%)

Untersuchungen

Selten: Abnorme Leberfunktionswerte*

* Keine relevanten Vorkommnisse aus Phase-III-Studien zu Osteoporose; die Häufigkeitsangaben basieren auf Nebenwirkungen, Laborbefunden und Rechallenge-Befunden aus früheren klinischen Prüfungen.

Weitere Nebenwirkungen, die während einer Phase-III-Vergleichsstudie mit Risedronat und Etidronat bei Morbus-Paget-Patienten (61 Patienten je Gruppe) auftraten und möglicherweise oder wahrscheinlich mit den Studienmedikamenten in Verbindung stehen, werden im Folgenden gemäß der folgenden Einteilung aufgeführt (die Inzidenzrate war unter Risedronat höher als unter Etidronat): Arthralgie (9,8% vs. 8,2%); Amblyopie, Apnoe, Bronchitis, Colitis, Hornhautläsionen, Wadenkrämpfe, Benommenheit, Augentrockenheit, grippaler Infekt, Hypokalzämie, Myasthenie, Neoplasie, Nykturie, periphere Ödeme, Knochenschmerzen, Brust-

schmerzen, Hautausschlag, Sinusitis, Tinnitus und Gewichtsverlust (bei allen 1,6% vs. 0,0%)

Laborwerte

Bei einigen Patienten wurde eine frühe, vorübergehende, asymptomatische und leichte Absenkung der Calcium- und Phosphatspiegel im Serum beobachtet.

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung beschrieben:

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Iritis, Uveitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Hypersensitivität und Hautreaktionen, unter anderem Angioödem, generalisiertes Exanthem, Urtikaria und bullöse Hautreaktionen, einige davon schwer, darunter Einzelfälle von Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und leukozytoklastische Vaskulitis, Haarausfall

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)

Nicht bekannt: Osteonekrose des Kiefers

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktionen

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Schwere Lebererkrankungen. In der Mehrzahl der berichteten Fälle wurden die Patienten auch mit anderen Arzneimitteln behandelt, von denen bekannt ist, dass sie Lebererkrankungen 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 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 stehen keine spezifischen Informationen für die Behandlung einer Überdosierung mit Risedronat-Natrium zur Verfügung.

Eine Abnahme des Serumcalciums ist nach einer erheblichen Überdosierung zu erwarten. Bei einigen dieser Patienten können auch Zeichen und Symptome einer Hypokalzämie auftreten. Dazu zählen unter anderem periorales Kribbeln und Parästhesien als frühe Hinweise auf eine Hypokalzämie, Muskelkrämpfe, Krampfanfälle und möglicherweise lebensbedrohliche Komplikationen wie ein Laryngospasmus und Herzrhythmusstörungen.

Zur Bindung von Risedronat und Verringerung der Resorption von Risedronat-Natrium sollten Milch bzw. Magnesium, Calcium oder Aluminium enthaltende Antazida gegeben werden. Bei erheblicher Überdosierung kann eine Magenspülung zur Entfernung des nicht resorbierten Anteils an Risedronat-Natrium in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate, ATC-Code: M05BA07.

Risedronat-Natrium ist ein Pyridinyl-Bisphosphonat, das an das Hydroxylapatit des Knochens bindet und die osteoklastische Knochenresorption hemmt. Der Knochenumsatz wird verringert, während die Osteoblastenaktivität und die Knochenmineralisation erhalten bleiben.

Morbus Paget der Knochen:

In dem klinischen Programm wurde Risedronsäure Actavis bei Patienten mit der Paget-Krankheit untersucht. Nach einer Gabe von Risedronsäure Actavis 30 mg/Tag über zwei Monate wurde Folgendes beobachtet:

- Normalisierung der alkalischen Phosphatase bei 77% der Patienten im Vergleich zu 11% der Patienten in der Kontrollgruppe (Etidronat 400 mg/Tag über 6 Monate). Signifikante Reduktionen von Hydroxyprolin/Kreatinin und Deoxypyridinolin/Kreatinin im Urin.
- Röntgenuntersuchungen bei Behandlungsbeginn und nach 6 Monaten zeigten eine Abnahme im Ausmaß der osteolytischen Läsionen sowohl im appendikulären als auch im axialen Skelett. Es wurden keine neuen Frakturen beobachtet.

Das beobachtete Ansprechen war bei allen Paget-Patienten vergleichbar, ungeachtet der Vorbehandlung und der Schwere der Krankheit.

53% der Patienten, die im Anschluss an eine einzige zweimonatige Behandlung über 18 Monate nachbeobachtet wurden, blieben in biochemischer Remission.
In einer Vergleichsstudie zur Verabreichung vor dem Frühstück und zu anderen Tageszeiten bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose zeigte sich eine signifikant höhere Zunahme der Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule bei Einnahme vor dem Frühstück.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Risedronat wurde in einer über 3 Jahre laufenden klinischen Studie (eine ein Jahr dauernde, randomisierte, doppelblinde, plazebo-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 Osteogenesis imperfecta litten. In dieser Studie erhielten Patienten, die 10 – 30 kg wogen, täglich 2,5 mg Risedronat und Patienten, die mehr als 30 kg wogen, täglich 5 mg Risedronat.
Nach Abschluss der einjährigen, randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Phase wurde für die Risedronatgruppe im Vergleich zur Plazebogruppe eine statistisch signifikante Zunahme des BMDs der Lendenwirbelsäule nachgewiesen; allerdings wurde eine gegenüber Plazebo erhöhte Anzahl von Patienten mit zumindest 1 neuen morphometrischen (mittels Röntgenuntersuchung nachgewiesenen) Wirbelkörperfraktur in der Risedronatgruppe gefunden. Während der einjährigen Doppelblindphase betrug der Prozentsatz der Patienten, die über klinische Frakturen berichteten, 30,9% in der Risedronatgruppe und 49,0% in der Plazebogruppe. Im offenen Studienteil, in dem alle Patienten Risedronat erhielten (Monat 12 bis Monat 36), wurden klinische Frakturen bei 65,3% der Patienten, die ursprünglich in die Plazebogruppe randomisiert worden waren, sowie bei 52,9% der Patienten, die ursprünglich in die Risedronatgruppe randomisiert worden waren, berichtet.
Insgesamt sprechen die Ergebnisse nicht für eine Anwendung von Risedronat bei pädiatrischen Patienten mit Osteogenesis imperfecta.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach oraler Gabe erfolgt die Resorption verhältnismäßig rasch (t_{max} ~1 Stunde) und ist in den untersuchten Dosisbereichen (2,5 bis 30 mg) dosisunabhängig. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Filmtablette beträgt 0,63% und ist vermindert, wenn Risedronat-Natrium zusammen mit der Nahrung eingenommen wird. Die Bioverfügbarkeit war bei Frauen und Männern ähnlich.

Verteilung:

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

Biotransformation

Es gibt keinen Nachweis eines systemischen Metabolismus von Risedronat-Natrium.

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 durchschnittliche renale Clearance beträgt 105 ml/min und die durchschnittliche Gesamt-Clearance 122 ml/min, wobei die Differenz wahrscheinlich auf eine Clearance durch Knochenadsorption zurückgeführt werden kann. Die renale Clearance ist nicht konzentrationsabhängig, und es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der renalen Clearance und der Kreatinin-Clearance.
Nicht resorbiertes Risedronat-Natrium wird unverändert mit den Fäzes ausgeschieden. Nach oraler Gabe zeigt das Konzentrations-Zeit-Profil drei Eliminationsphasen mit einer terminalen Halbwertszeit von 480 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Studien an Ratten und Hunden wurde eine dosisabhängige Hepatotoxizität von Risedronat-Natrium beobachtet, primär in Form von Enzymerhöhungen, die bei der Ratte mit histologischen Veränderungen einherging. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Eine testikuläre Toxizität trat bei Ratten und Hunden bei Dosierungen auf, die deutlich über der therapeutischen Dosierung beim Menschen lagen. Dosisabhängige Fälle von Irritationen der oberen Atemwege wurden bei Nagetieren häufig bemerkt. Ähnliche Effekte sind bei anderen Bisphosphonaten beobachtet worden. In Langzeitstudien an Nagetieren wurden ebenfalls Auswirkungen auf die unteren Atemwege beobachtet, allerdings ist die klinische Relevanz dieser Beobachtungen unklar. In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei klinisch vergleichbaren Expositionen Knochenveränderungen an Sternum und/oder Schädel der Feten behandelter Ratten beobachtet sowie Hypokalzämie und Mortalität bei trächtigen weiblichen Tieren, die den Wurf austrugen. Es haben sich bei Dosen von 3,2 mg/kg/Tag bei Ratten und 10 mg/kg/Tag bei Kaninchen keine Hinweise auf Teratogenität ergeben, allerdings basierten die Daten für die Kaninchen nur auf einer kleinen Anzahl von Versuchstieren.
Untersuchungen mit höheren Dosierungen waren aufgrund maternal toxischer Effekte nicht möglich. Untersuchungen zu Genotoxizität und Kanzerogenität ließen keine besonderen Risiken für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Magnesiumstearat
Crospovidon
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Tablettenüberzug:
Hypromellose
Hochdisperses, wasserfreies Siliciumdioxid
Hydroxypropylcellulose
Makrogol 400
Makrogol 8000
Titandioxid (E 171)

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

Al/PVC-Blisterpackungen und Tablettenbehältnisse (HDPE) mit Schnappdeckelverschluss (LDPE) und Originalitätssicherungsring.
Packungsgrößen:
Blisterpackungen: 7, 14, 28, 56 und 84 Filmtabletten
Tablettenbehältnisse: 30 und 100 Filmtabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76 – 78
220 Hafnarfjördur
Island

8. Zulassungsnummer

1–30287

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. April 2011 / 11. August 2015

10. Stand der Information

Dezember 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.