Risedronat Hexal 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:

Eine Filmtablette enthält 120,0 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Ovale, bikonvexe, orange Filmtablette mit der Prägung „35“ auf einer Seite.

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).

Osteoporosebehandlung bei Männern mit hohem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die optimale Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung bei Osteoporose ist nicht festgelegt. Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen auf Grundlage des Nutzens und potentieller Risiken von Natrium-Risedronat für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt eine 35 mg Tablette einmal wöchentlich oral eingenommen. Die Tablette sollte in jeder Woche am gleichen Tag eingenommen werden.

Art der Anwendung

Die Resorption von Natrium-Risedronat wird durch Nahrungsmittel beeinflusst, daher sollten Patienten zur Sicherstellung einer ausreichenden Resorption Risedronat Hexal 35 mg wie folgt einnehmen:

- Vor dem Frühstück: Mindestens 30 Minuten vor der ersten Aufnahme von Nahrung, anderen Arzneimitteln oder Getränken (ausgenommen reines Trinkwasser) am Tag.

Falls eine Dosis vergessen wurde, sollen die Patienten angewiesen werden, eine Risedronat Hexal 35 mg Tablette an dem Tag einzunehmen, an denen es ihnen einfällt. Danach sollten die Patienten wieder einmal wöchentlich eine Tablette an ihrem gewohnten Wochentag einnehmen. Es dürfen nicht zwei Tabletten am selben Tag eingenommen werden.

Die Tablette muss im Ganzen geschluckt und darf nicht gelutscht oder gekaut werden. Um die Passage der Tablette in den Magen zu unterstützen, sollte Risedronat Hexal 35 mg in aufrechter Körperhaltung und zusammen mit einem Glas reinen Trinkwassers (>120 ml) eingenommen werden. Nach der Tabletteneinnahme sollten sich die Patienten 30 Minuten lang nicht hinlegen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Nahrungsergänzungsmitteln mit Calcium oder Vitamin D sollte in Erwägung gezogen werden, wenn die Aufnahme mit der Nahrung nicht ausreichend ist.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. (siehe Abschnitt 5.2).

Dies wurde in der postmenopausalen Population und auch bei sehr alten Patienten (75 Jahre und älter) gezeigt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Sicherheit oder Wirksamkeit von Natrium-Risedronat bei dieser Patientengruppe durchgeführt. Natrium-Risedronat wird nicht über die Leber metabolisiert, bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist deshalb vermutlich keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Natrium-Risedronat wird für Kinder unter 18 Jahren aufgrund der unzureichenden Datenlage bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen (siehe 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 reines Trinkwasser) und Arzneimittel mit mehrwertigen Kationen

(z.B. Calcium, Magnesium, Eisen und Aluminium) beeinträchtigen die Resorption von Bisphosphonaten und dürfen daher nicht gleichzeitig mit Natrium-Risedronat eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Um die gewünschte Wirksamkeit zu erzielen, ist eine strikte Einhaltung der Dosierungsempfehlungen notwendig (siehe Abschnitt 4.2).
Die Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei der Osteoporosebehandlung ist vom Vorliegen einer geringen Knochenmineraldichte und/oder häufigen Frakturen abhängig.
Hohes Alter oder klinische Risikofaktoren für Frakturen allein sind keine ausreichenden Gründe zur Einleitung einer Osteoporosetherapie mit einem Bisphosphonat.
Hinweise, die eine Wirksamkeit von Bisphosphonaten einschließlich Natrium-Risedronat bei sehr alten Patienten (>80 Jahre) belegen, sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).
Bisphosphonate wurden mit Ösophagitis, Gastritis sowie ösophagealen und gastroduonalen Ulzera in Verbindung gebracht. Vorsicht ist daher geboten:

- bei Patienten mit Erkrankungen des Ösophagus in der Anamnese, welche die ösophageale Passage oder Entleerung verzögern, wie z.B. Striktur oder Achalasie
- bei Patienten, die nicht in der Lage sind, mindestens 30 Minuten lang nach Einnahme der Tablette in einer aufrechten Position zu verbleiben
- falls Natrium-Risedronat Patienten mit aktiven oder kürzlich aufgetretenen ösophagealen Beschwerden oder Beschwerden im oberen Gastrointestinaltrakt (einschließlich bekanntem Barrett-Ösophagus) verordnet wird.

Der verordnende Arzt sollte die Patienten besonders auf die Beachtung der Dosierungsvorschriften hinweisen und 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 wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken, retrosternale Schmerzen oder neu auftretendes/sich verschlimmerndes Sodbrennen entwickeln.
Eine Hypokalziämie ist vor Beginn der Natrium-Risedronat-Therapie zu behandeln. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels (z.B. Funktionsstörungen der Nebenschilddrüse, Hypovitaminose D) sind bei Beginn der Natrium-Risedronat-Therapie ebenfalls zu behandeln.

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.

Osteonekrosen des Kiefers

Über Osteonekrosen im Kieferbereich, üblicherweise im Zusammenhang mit Zahnextraktion und/oder lokaler Infektion (einschließlich Osteomyelitis), wurde bei Krebspatienten berichtet, deren Behandlungsschemata vorwiegend intravenös verabreichte Bisphosphonate beinhalteten. Viele dieser Patienten erhielten zusätzlich eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Osteonekrosen des Kiefers wurden auch bei Osteoporosepatienten berichtet, die orale Bisphosphonate erhielten.
Bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren (z.B. Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Kortikosteroiden, unzureichende Mundhygiene) sollte vor der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Zahnuntersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung erwogen werden.
Während der Behandlung sollten diese Patienten invasive zahnmedizinische Eingriffe möglichst vermeiden. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose im Kieferbereich entwickeln, könnte ein kieferchirurgischer Eingriff diesen Zustand verschlechtern. Für Patienten, bei denen zahnmedizinische Eingriffe erforderlich sind, stehen keine Daten zur Verfügung, die Aufschluss geben, ob ein Absetzen der Behandlung mit Bisphosphonaten das Risiko für Osteonekrosen im Kieferbereich senkt.
Die klinische Bewertung durch den behandelnden Arzt sollte die Grundlage für den Behandlungsplan jedes Patienten bilden und auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung basieren.

Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs

Bei der Anwendung von Bisphosphonaten wurde über Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs berichtet, und zwar hauptsächlich im Zusammenhang mit Langzeitbehandlungen. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Knochennekrose des äußeren Gehörgangs zählen die Anwendung von Steroiden und

chemotherapeutischen Behandlungen und/oder lokale Risikofaktoren wie z. B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Knochennekrose des äußeren Gehörgangs sollte bei Patienten, die Bisphosphonate erhalten und mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohreninfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt; jedoch zeigten sich bei klinischen Studien keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln. Von den Patienten der Phase-III-Osteoporose-Studien mit täglicher Einnahme von Natrium-Risedronat wurde bei 33% die Anwendung von Acetylsalicylsäure bzw. bei 45% von NSAR berichtet.
In der Phase-III-Studie mit wöchentlicher Einnahme bei postmenopausalen Frauen wurde bei 57% bzw. 40% der Patientinnen die Anwendung von Acetylsalicylsäure bzw. NSAR berichtet. Bei den regelmäßigen Anwendern von Acetylsalicylsäure oder NSAR (an mindestens 3 Tagen pro Woche) war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts bei den mit Risedronat behandelten Patienten ähnlich jener bei den Kontrollpatienten.
Bei Bedarf kann Natrium-Risedronat gleichzeitig mit einer zusätzlichen Östrogentherapie angewendet werden (nur bei Frauen).
Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit mehrwertigen Kationen (z.B. Calcium, Magnesium, Eisen und Aluminium) beeinträchtigt die Resorption von Natrium-Risedronat (siehe Abschnitt 4.4).
Natrium-Risedronat wird nicht systemisch metabolisiert, induziert keine Cytochrom-P450-Enzyme und weist eine geringe Proteinbindung auf.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Natrium-Risedronat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Tierstudien zeigen, dass kleine Mengen von Natrium-Risedronat in die Muttermilch übergehen.
Natrium-Risedronat darf nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit anwendet werden.

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

Risedronat hat keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Natrium-Risedronat wurde in klinischen Phase-III-Studien mit mehr als 15.000 Patienten untersucht. Die meisten der in klinischen Studien beobachteten unerwünschten Wirkungen waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt und erforderten in der Regel keinen Behandlungsabbruch.
Nachstehend sind unerwünschte Ereignisse aufgeführt, die in klinischen Phase-III-Studien bei postmenopausalen Osteoporosepatientinnen berichtet wurden, die bis zu 36 Monate lang mit Natrium-Risedronat 5 mg täglich (n = 5020) oder Placebo (n = 5048) behandelt wurden, wobei der Zusammenhang der unerwünschten Ereignisse mit Natrium-Risedronat als möglich oder wahrscheinlich eingeschätzt wurde. Folgende Definitionen wurden dabei zu Grunde gelegt (Inzidenzen im Vergleich zu Placebo sind in Klammern angegeben):
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 auf Grundlage 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%), 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%), ösophageale Ulzera (0,2% vs. 0,2%)
Selten: Glossitis (<0,1% vs. 0,1%), ösophageale Striktur (<0,1% vs. 0,0%)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Skelettmuskelschmerzen (2,1% vs. 1,9%)

Untersuchungen
Selten: abnormale Leberfunktionstests*

Laborbefunde

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

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

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie über 1 Jahr, bei der die Anwendung von Natrium-Risedronat 5 mg täglich (n = 480) mit Natrium-Risedronat 35 mg wöchentlich (n = 485) bei postmenopausalen Osteoporosepatientinnen verglichen wurde, waren die Gesamtprofile für Sicherheit und Verträglichkeit ähnlich. Folgende zusätzliche unerwünschte Wirkungen wurden berichtet, bei denen die Prüfärzte einen möglichen oder wahrscheinlichen Zusammenhang zur Medikation sahen (Inzidenz in der Gruppe mit Natrium-Risedronat 35 mg höher als in der Gruppe, die Natrium-Risedronat 5 mg erhielt): gastrointestinale Erkrankungen (1,6% vs. 1,0%) und Schmerzen (1,2% vs. 0,8%).

In einer zweijährigen Studie bei Männern mit Osteoporose, war die Gesamtsicherheit und -verträglichkeit in der Behandlungsgruppe und in der Placebogruppe vergleichbar. Die unerwünschten Ereignisse entsprachen jenen, die zuvor bei Frauen beobachtet wurden.

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

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaktische Reaktion

Augenerkrankungen

Iritis, Uveitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Ernsthafte Leberfunktionsstörungen. In den meisten Fällen wurden die Patienten auch mit anderen leberschädigenden Arzneimitteln behandelt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Haarausfall

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Osteonekrose des Kiefers

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (Nebenwirkung die Klasse der Bisphosphonate betreffend, Häufigkeit: selten).

Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate; Häufigkeit: sehr selten)

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 Blut sind nach erheblicher Überdosierung zu erwarten. Bei einigen dieser Patienten können auch Anzeichen und Symptome einer Hypokalziämie auftreten.

Zur Bindung von Natrium-Risedronat und zur Verminderung der Arzneimittelresorption sollten Milch oder Antazida, die Magnesium, Calcium oder Aluminium enthalten, verabreicht werden. Bei erheblicher Überdosierung ist eine Magenspülung zur Entfernung nicht resorbierten Natrium-Risedronats in Erwägung zu ziehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate
ATC-Code: M05BA07

Natrium-Risedronat ist ein Pyridinyl-Bisphosphonat, das an Knochen-Hydroxylapatit bindet und die osteoklastenvermittelte Knochenresorption hemmt. Der Knochenumsatz ist verringert, während die Osteoblastenaktivität und die Knochenmineralisation erhalten bleiben. In präklinischen Studien zeigte Natrium-Risedronat

eine ausgeprägte anti-osteoklastäre und anti-resorptive Aktivität und eine dosisabhängige Erhöhung der Knochendichte und der biomechanischen Skelettfestigkeit. Die Aktivität von Natrium-Risedronat wurde in pharmakodynamischen und klinischen Studien durch Messungen von biochemischen Markern des Knochenumsatzes bestätigt. In Studien mit postmenopausalen Patientinnen wurde eine Abnahme dieser Marker innerhalb eines Monats beobachtet und erreichte ein Maximum in 3 – 6 Monaten.
Die Abnahme der biochemischen Marker des Knochenumsatzes zum Zeitpunkt 12 Monate war unter Natrium-Risedronat 35 mg einmal wöchentlich und unter Natrium-Risedronat 5 mg täglich ähnlich.
In einer Studie mit männlichen Osteoporosepatienten wurde die Abnahme der biochemischen Marker des Knochenumsatzes frühestens nach 3 Monaten und bis zum Zeitpunkt 24 Monate beobachtet.

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Eine Reihe von Risikofaktoren werden mit einer postmenopausalen Osteoporose in Verbindung gebracht, dazu zählen u. a. eine geringe Knochendichte, ein niedriger Knochenmineralgehalt, früh einsetzende Menopause, Rauchen und eine familiäre Osteoporosebelastung. Als klinische Folge einer Osteoporose treten Frakturen auf. Das Risiko von Frakturen steigt mit der Anzahl der Risikofaktoren.
In einer einjährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie mit postmenopausalen Osteoporosepatientinnen wurde anhand der Wirkung auf die mittlere Änderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule nachgewiesen, dass Natrium-Risedronat 35 mg einmal wöchentlich (n = 485) genauso wirksam wie Natrium-Risedronat 5 mg täglich (n = 480) ist.
Das klinische Programm für Natrium-Risedronat bei einmal täglicher Gabe untersuchte die Wirkung des Arzneimittels auf das Risiko für Hüft- und Wirbelkörperfrakturen und umfasste Frauen in der frühen und späten Postmenopause mit und ohne Frakturen. Tägliche Dosen von 2,5 mg und 5 mg wurden untersucht und alle Behandlungsgruppen, einschließlich der Kontrollgruppe, erhielten Calcium und Vitamin D (wenn die Werte zu Behandlungsbeginn niedrig waren). Das absolute und relative Risiko für neue Wirbelkörper- und Hüftfrakturen wurde mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Analyse (Zeit bis zum ersten Frakturereignis) abgeschätzt.

- Zwei placebokontrollierte klinische Studien (n = 3661) umfassten postmenopausale Frauen unter 85 Jahren mit bestehenden Wirbelkörperfrakturen zu Behandlungsbeginn. Eine dreijährige Behandlung mit täglich 5 mg Natrium-Risedronat senkte das Risiko für neue vertebrale Frakturen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei Frauen mit mindestens zwei vorbestehenden Wirbelkörperfrakturen verminderte sich das relative Risiko, eine neue Wirbelkörperfraktur zu erleiden, um 49%, bei Frauen mit mindestens einer vorbestehenden vertebralen Fraktur entsprechend um 41% (die Inzidenz neuer Wirbelkörperfrakturen betrug unter Natrium-Risedronat 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 bei jenen Frauen gezeigt, die zu Studienbeginn mehrere Frakturen hatten. Unter täglich 5 mg Natrium-Risedronat verringerte sich ebenfalls der jährliche Verlust an Körpergröße im Vergleich zur Kontrollgruppe.
- In zwei weiteren placebokontrollierte klinische Studien wurden postmenopausale Frauen über 70 Jahre mit oder ohne vorbestehende Wirbelkörperfrakturen eingeschlossen. Frauen im Alter von 70 – 79 Jahren mit einem BMD T-Score des Schenkelhalses von <-3 SD (nach Herstellerangaben, d. h. -2,5 SD nach NHANES III) wurden in die Studien aufgenommen, falls bei ihnen mindestens ein weiterer Risikofaktor vorlag. Frauen über 80 Jahren konnten eingeschlossen werden, falls bei ihnen mindestens ein nichtskelettaler Risikofaktor für Hüftfrakturen vorlag oder sie eine niedrige Knochenmineraldichte am Schenkelhals hatten. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Natrium-Risedronat und Placebo zeigte sich nur bei Zusammenfassung der beiden Dosisgruppen 2,5 und 5 mg. Die folgenden Ergebnisse basieren nur auf einer a-posteriori Analyse von Untergruppen, die entsprechend klinischer Praxis und derzeitiger Definitionen der Osteoporose festgelegt wurden:
  - In der Untergruppe der Patienten mit einem BMD T-Score des Schenkelhalses von <-2,5 SD (NHANES III) und mindestens einer Wirbelkörperfraktur bei Behandlungsbeginn verringerte eine dreijährige Gabe von Natrium-Risedronat das Risiko für Hüftfrakturen um 46% im Vergleich zur Kontrollgruppe (Inzidenz für Hüftfrakturen in den zusammengefassten Dosisgruppen 2,5 und 5 mg Natrium-Risedronat 3,8%, in der Placebogruppe 7,4%)
  - Die Daten legen nahe, dass bei sehr alten Patienten (>80 Jahre) ein geringerer Schutz beobachtet werden könnte. Dies ist möglicherweise auf die mit steigendem Alter zunehmende Bedeutung nichtskelettaler Faktoren für Hüftfrakturen zurückzuführen.
    Eine Analyse der Daten aus diesen Studien (sekundärer Endpunkt) zeigte eine Abnahme des Risikos für neue Wirbelkörperfrakturen bei Patientinnen mit geringer Knochenmineraldichte am Schenkelhals ohne vorbestehende vertebrale Fraktur und bei Patientinnen mit geringer Knochenmineraldichte am Schenkelhals mit oder ohne vorbestehende vertebrale Fraktur.
- Die tägliche Gabe von 5 mg Natrium-Risedronat über 3 Jahre führte im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer Erhöhung der Knochenmineraldichte (BMD) an Lendenwirbelsäule, Schenkelhals, Trochanter und Handgelenk und zum Erhalt der Knochendichte im mittleren Radiusschaft.
- Im Anschluss an eine dreijährige Behandlungsphase mit täglich 5 mg Natrium-Risedronat trat während einer einjährigen Nachbeobachtungsphase eine schnelle Reversibilität der durch Natrium-Risedronat verursachten Hemmung der Knochenumsatzrate ein.

- Knochenbiopsieproben von postmenopausalen Patientinnen, die 2 – 3 Jahre lang täglich mit 5 mg Natrium-Risedronat behandelt worden waren, zeigten erwartungsgemäß eine mäßige Abnahme des Knochenumsatzes. Der während der Behandlung mit Natrium-Risedronat gebildete Knochen zeigte eine normale Lamellenstruktur und Knochenmineralisation. Diese Ergebnisse in Verbindung mit der verringerten Inzidenz osteoporotisch bedingter Frakturen an der Wirbelsäule bei Osteoporosepatientinnen sprechen für das Fehlen einer nachteiligen Wirkung auf die Knochenqualität.
- Bei einer Reihe von Patientinnen mit verschiedenen mäßigen bis schweren gastrointestinalen Beschwerden ergaben endoskopische Befunde weder in der Natrium-Risedronat-Gruppe noch in der Kontrollgruppe Hinweise auf behandlungsbedingte Magen-, Zwölffingerdarm- oder Ösophagus-Ulzera; obwohl gelegentlich eine Duodenitis in der Natrium-Risedronat-Gruppe beobachtet wurde.

Osteoporosebehandlung bei Männern

In einer zweijährigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 284 Patienten erwies sich Natrium-Risedronat 35 mg einmal wöchentlich bei männlichen Osteoporosepatienten (Altersbereich 36 bis 84 Jahre) als wirksam (Natrium-Risedronat 35 mg: n = 191). Alle Patienten erhielten zusätzlich Calcium und Vitamin D. Eine Zunahme der Knochenmineraldichte wurde bereits 6 Monate nach Einleitung der Natrium-Risedronat-Behandlung beobachtet. Nach zweijähriger Behandlung führte Natrium-Risedronat 35 mg einmal wöchentlich im Vergleich zu Placebo zu einer durchschnittlichen Zunahme der Knochenmineraldichte von Lendenwirbelsäule, Schenkelhals, Trochanter sowie der gesamten Hüfte. Eine Wirksamkeit hinsichtlich der Verhinderung von Frakturen wurde in dieser Studie nicht gezeigt.

Die Wirkung von Natrium-Risedronat auf die Knochen (Zunahme der Knochenmineraldichte und Abnahme der Marker für den Knochenumsatz) ist bei Männern und Frauen ähnlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Natrium-Risedronat wurde in einer 3-jährigen Studie (eine randomisierte, doppeltblinde, placebokontrollierte, multizentrische, in Parallelgruppen durchgeführte Studie über 1 Jahr gefolgt von einer 2-jährigen open-label Behandlung) an pädiatrischen Patienten im Alter von 4 bis 16 Jahren mit leichter bis mäßiger Osteogenesis imperfecta untersucht. In dieser Studie erhielten Patienten zwischen 10-30 kg Körpergewicht 2,5 mg Risedronat täglich und Patienten mit einem Körpergewicht über 30 kg erhielten 50 mg Risedronat täglich.

Nach einem Jahr dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie konnte ein statistisch signifikanter Anstieg der Knochenmineraldichte im Lendenwirbelbereich in der Risedronatgruppe im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt werden. Dennoch war die Zahl der Patienten mit neuen morphometrisch vertebralen Frakturen um zumindest 1 in der Risedronatgruppe erhöht verglichen mit der Placebogruppe (festgestellt durch Röntgen). Während der einjährigen doppelblinden Phase betrug die Prozentzahl an Patienten, bei denen eine klinische Fraktur festgestellt wurde, 30,9% in der Risedronat-Gruppe und 49,0% in der Placebo-Gruppe.

Während der open-label Phase, in der alle Patienten Risedronat erhielten (Monate 12 bis 36), wurde von 65,3% der Patienten, die ursprünglich in der Placebo-Gruppe waren und 52,9% der Patienten, die ursprünglich in der Risedronat-Gruppe waren, klinische Frakturen berichtet. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse die Anwendung von Natrium-Risedronat bei pädiatrischen Patienten mit leichter bis mäßiger Osteogenesis imperfecta nicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einer oralen Dosis erfolgt die Resorption verhältnismäßig schnell ($t_{max} \approx 1$ Stunde) und im untersuchten Bereich von der Dosis unabhängig (Einzeldosisstudie: 2,5 bis 30 mg; Studien mit mehreren Dosen: 2,5 bis 5 mg täglich und bis zu 50 mg wöchentlich). Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Tablette beträgt 0,63% und wird vermindert, wenn Natrium-Risedronat 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%.

Metabolismus

Es gibt keinerlei 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 angewendeten Dosis wird nach 28 Tagen im Urin wiedergefunden. Die mittlere renale Clearance beträgt 105 ml/min und die mittlere Gesamt-Clearance 122 ml/min, wobei der Unterschied wahrscheinlich einer Clearance aufgrund der Knochenadsorption zuzuschreiben ist. Die renale Clearance ist nicht konzentrationsabhängig und es besteht eine lineare Beziehung zwischen renaler Clearance und Kreatinin-Clearance. Nicht resorbiertes Natrium-Risedronat 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
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bioverfügbarkeit, Verteilung und Elimination waren bei älteren (>60 Jahre alt) und jüngeren Patienten vergleichbar.
Eingeschränkte Nierenfunktion
Im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion war die renale Clearance von Natrium-Risedronat bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ca. 30 ml/min um etwa 70% vermindert.
Anwender von Acetylsalicylsäure/NSAR
Bei den regelmäßigen Anwendern von Acetylsalicylsäure oder NSAR (an mindestens 3 Tagen pro Woche) war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts bei den mit Risedronat behandelten Patienten ähnlich jener bei den Kontrollpatienten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Bei toxikologischen Studien an Ratten und Hunden wurde eine dosisabhängige Hepatotoxizität von Natrium-Risedronat beobachtet, primär in Form erhöhter Leberenzyme, die bei Ratten mit histologischen Veränderungen einhergingen. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist nicht bekannt. Bei Expositionen, die höher als die Humanexposition erachtet wurden, trat bei Ratten und Hunden eine testikuläre Toxizität auf. Dosisabhängige Fälle von Irritationen der oberen Atemwege wurden bei Nagern häufig bemerkt. Ähnliche Effekte wurden bei anderen Bisphosphonaten beobachtet. In Langzeitstudien an Nagern wurden auch Auswirkungen auf die unteren Atemwege beobachtet, allerdings ist die klinische Relevanz dieser Ergebnisse unklar. In Untersuchungen 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 eine Teratogenität bei Dosen von täglich 3,2 mg/kg bei Ratten und täglich 10 mg/kg bei Kaninchen, allerdings sind nur von einer geringen Anzahl Kaninchen Daten verfügbar. Toxizität bei den Muttertieren verhinderte die Untersuchung höherer Dosen. Studien zur Genotoxizität und Kanzerogenität zeigten keine besonderen Gefahren für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Tablettenkern
Crospovidon
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
mikrokristalline Cellulose
Filmüberzug
Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E171)
Eisenoxid, gelb (E172)
Eisenoxid, rot (E172)

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
Blister: 2 Jahre.
HDPE-Flasche: 2 Jahre.
6 Monate nach dem ersten Öffnen der HDPE-Flasche Tabletten nicht mehr einnehmen.

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 oder HDPE-Flaschen mit HDPE-Kappen mit 1, 2, 4, 10, 12, 16, 28 und 84 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen und Behältnisse in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
Hexal Pharma GmbH,
1020 Wien,
Österreich

8. Zulassungsnummer
1–28498

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
6. August 2009 / 23. Dezember 2013

10. Stand der Information

Dezember 2015
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.