

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Abs. 1 SGB V**

Vom 9. April 2019

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>3</b>
<b>4.</b>	<b>Anlage .....</b>	<b>6</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

- (1) den selben Wirkstoffen,
- (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
- (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. April 2019 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1“ in Stufe 3 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1“ in Stufe 3 wie folgt gefasst:

„Stufe:	3																						
Wirkstoffgruppe:	Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva																						
Festbetragsgruppe Nr.:	1																						
Status:	verschreibungspflichtig																						
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	<table><thead><tr><th>Wirkstoffe</th><th>Vergleichsgrößen</th></tr></thead><tbody><tr><td>Alendronsäure</td><td>1024</td></tr><tr><td>Alendronsäure Natrium-Salze</td><td></td></tr><tr><td>Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Alfacalcidol)</td><td></td></tr><tr><td>Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)</td><td></td></tr><tr><td>Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)</td><td></td></tr><tr><td>Etidronsäure</td><td>8929</td></tr><tr><td>Etidronsäure Natrium-Salze</td><td></td></tr><tr><td>Etidronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)</td><td></td></tr><tr><td>Ibandronsäure</td><td>444</td></tr><tr><td>Ibandronsäure Natrium-Salze</td><td></td></tr></tbody></table>	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen	Alendronsäure	1024	Alendronsäure Natrium-Salze		Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Alfacalcidol)		Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)		Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)		Etidronsäure	8929	Etidronsäure Natrium-Salze		Etidronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)		Ibandronsäure	444	Ibandronsäure Natrium-Salze	
Wirkstoffe	Vergleichsgrößen																						
Alendronsäure	1024																						
Alendronsäure Natrium-Salze																							
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Alfacalcidol)																							
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)																							
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)																							
Etidronsäure	8929																						
Etidronsäure Natrium-Salze																							
Etidronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)																							
Ibandronsäure	444																						
Ibandronsäure Natrium-Salze																							

Risedronsäure Natrium-Salze

Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)

Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)

Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)

Gruppenbeschreibung: orale Darreichungsformen

Darreichungsformen: Brausetabletten, Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen, magensaftresistente Tabletten, Tabletten“

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1“ in Stufe 3 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „magensaftresistente Tabletten“

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe als weiterhin therapeutisch vergleichbar. Das gemeinsame Anwendungsgebiet, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt, ist die Behandlung der Osteoporose.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Fertigarzneimittel mit dem singulären Anwendungsgebiet „Maligne Erkrankungen mit ossären Metastasen“ bleiben von der vorliegenden Festbetragsgruppe ausgenommen.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) hatte der Gemeinsame Bundesausschuss als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 5 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 4 Anlage I zum 4. Kapitel VerfO beschriebenen Methodik bestimmt. Hieran besteht angesichts der Eingruppierung der neuen Darreichungsform „magensaftresistente Tabletten“ kein Änderungsbedarf.

### 3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. April 2019 über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	09.04.2019	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

### **Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Absatz 2 SGB V**

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

<b>Organisation</b>	<b>Strasse</b>	<b>Ort</b>
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin

<b>Organisation</b>	<b>Strasse</b>	<b>Ort</b>
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 9. April 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

#### **4. Anlage**

## Arzneimittel-Daten

### Eingruppierung einer neuen Darreichungsform

#### Stufe: 3

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva Gruppe: 1  <u><b>Wirkstoff</b></u> Risedronsäure	<b>magensaftresistente Tabletten</b>	32,48 mg = 0,3 wvg (4 St) 32,48 mg = 1,0 wvg (12 St)  (wvg = Gesamtwirkstärke pro Packung : Vergleichsgröße)	4 12	ACTONEL	Theramex

Anlage

**Festbetragsgruppe:**

**Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva**

**Gruppe 1**

**Gruppenbeschreibung**

verschreibungspflichtig  
orale Darreichungsformen  
Brausetabletten, Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen,  
**magensaftresistente Tabletten**, Tabletten \*

<u>Wirkstoff</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
------------------	------------------------

<b>Alendronsäure</b>	1024
Alendronsäure Natrium-Salze	
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Alfacalcidol)	
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)	
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)	
<b>Etidronsäure</b>	8929
Etidronsäure Natrium-Salze	
Etidronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)	
<b>Ibandronsäure</b>	444
Ibandronsäure Natrium-Salze	
<b>Risedronsäure</b>	404
Risedronsäure Natrium-Salze	
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)	
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)	
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)	

Wirkstoff	Risedronsäure
Präparat	ACTONEL
Hersteller	Theramex
<b>Darreichungsform</b>	<b>magensaftresistente Tabletten</b>
Gesamtwirkstärke	32,48 mg = 0,3 wvg (4 St) 32,48 mg = 1,0 wvg (12 St)
Packungsgröße	4, 12

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

**Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva**

**Gruppe: 1**

**Stufe 3**

**Faktor: 0,7**

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Brausetabletten, Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen, Tabletten

<u>Einzelwirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Alendronsäure	ALDS	1024
Alendronsäure Natrium-Salze		
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Alfacalcidol)		
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)		
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)		
Etidronsäure	ETDS	8929
Etidronsäure Natrium-Salze		
Etidronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)		
Ibandronsäure	IBDS	444
Ibandronsäure Natrium-Salze		
Risedronsäure	RIDS	404
Risedronsäure Natrium-Salze		
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)		
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)		
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)		

<b>Wirkstärken- vergleichsgröße</b>	<b>Packungs- größe</b>	<b>Festbetrag*</b>	<b>Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*</b>
0,1	1	16,81	15,07
0,3	1	27,02	22,22
0,5	1	36,66	28,96
0,8	1	50,59	38,70
1	1	59,61	45,02
1,1	1	64,07	48,15
1,9	1	98,81	72,46

\*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.08.2013 geltenden Fassung

PZN	Artikelname	Anbietername	Darreichungsform	Menge	NG	APU / HAP	Steu-EK	Steu-VK	FB
13506669	ACTONEL einmal wöchentlich 35 mg magensaftres. Tab.	Theramex Irel.	Tabletten ABDA-DB magensaftresistent	4	N2	12,69	13,79	27,02	,-
13506675	ACTONEL einmal wöchentlich 35 mg magensaftres. Tab.	Theramex Irel.	Tabletten magensaftresistent	12	N3	38,46	40,37	59,61	,-

**2 Artikel insgesamt**

ACTONEL einmal wöchentlich 35 mg magensaftres.Tab.

4 St THERD Taxe-EK: 13,79

P 13 506 669 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel Taxe-VK: 27,02

#### Pharmazie – Inhaltsstoffe

1 Tabl. enthält:

-  Risedronat natrium 35 mg
-  entspricht: Risedronsäure 32,48 mg
-  Cellulose, mikrokristallin, siliconisiert
-  Dinatrium edetat-2-Wasser
-  Carboxymethylstärke, Natrium Typ A
-  Stearinsäure
-  Magnesium stearat (pflanzlich)
-  Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) Dispersion 30%
-  Triethylcitrat
-  Talkum
-  Eisen(III)-oxidhydrat, schwarz
-  Simeticon
-  Polysorbat 80

Bearbeitungsstand: 12.02.2019

ACTONEL einmal wöchentlich 35 mg magensaftres.Tab.

4 St THERD Taxe-EK: 13,79

P 13 506 669 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel Taxe-VK: 27,02

Anbieter	
<b>Basisdaten</b>	
Anbiaternummer	9569
Name	Theramex Ireland Ltd.
Kurzbezeichnung (LF)	THERD
Listen-/Etikettenbez (LF)	Theramex Irel.
<b>Hauptadresse</b>	
Straße:	Kilmore House Park Lane
Ort:	Dublin 1
Land:	Irland (IRL)
<b>Weitere Adressen</b>	
E-Mail	<a href="mailto:info@theramex.com">info@theramex.com</a>
Internet	<a href="http://www.theramex.com">www.theramex.com</a>
<b>Auftragsannahme</b>	
Movianto Deutschland GmbH, an Owens & Minor Comp. (nicht telefonisch):	
Telefax	0 68 21/ 5 01 65 25
E-Mail	<a href="mailto:order.nk@owens-minor.com">order.nk@owens-minor.com</a>
<b>Med.-wiss. Information</b>	
Telefon	0 30/ 88 78 96 84
E-Mail	<a href="mailto:medinfo.de@theramex.com">medinfo.de@theramex.com</a>
<b>KundenService</b>	
Movianto Dtl. GmbH, Auskunft über Lieferfähigkeit (keine Auftragsannahme):	
Telefon	0 68 21/ 5 01 61 40
<b>Sonstige</b>	
Niederlassung-Büro - Deutschland:	
Straße:	Schlüter Str. 39
Ort:	10629 Berlin
Land:	Deutschland (D)
Telefon	0 30/ 31 19 80 42
E-Mail	<a href="mailto:info@theramex.com">info@theramex.com</a>
Internet	<a href="http://www.theramex.com">www.theramex.com</a>

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actonel einmal wöchentlich 35 mg magensaftresistente Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine magensaftresistente Tablette enthält 35 mg Mononatriumrisedronat, entsprechend 32,5 mg Risedronsäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette

Ovale, gelbe, magensaftresistente Tablette mit der Prägung „EC 35“ auf einer Seite.

Die Tabletten haben die folgenden Abmessungen: 13,05 mm breit, 5,94 mm lang.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der Osteoporose bei Frauen nach der Menopause mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt einmal in der Woche oral eine Actonel einmal wöchentlich 35 mg magensaftresistente Tablette. Die Tablette ist stets am selben Wochentag einzunehmen.

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

##### Besondere Patientengruppen

###### *Ältere Patienten*

Von den Patienten, die in Studien zur postmenopausalen Osteoporose Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistente Tabletten erhielten, waren 59 % im Alter von 65 Jahren oder älter und 13 % im Alter von 75 Jahren oder älter. Hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei diesen Patienten im Vergleich mit jüngeren Patienten keine generellen Unterschiede beobachtet.

###### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

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

###### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

Actonel einmal wöchentlich 35 mg magensaftresistente Tabletten sind am Morgen sofort nach dem Frühstück einzunehmen. Die Einnahme auf nüchternen Magen kann zu einem erhöhten Risiko von Schmerzen im Oberbauch führen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

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

Bei unzureichender Aufnahme von Calcium und Vitamin D mit der Nahrung ist die zusätzliche Gabe von Calcium und Vitamin D zu erwägen.

Patienten sind anzuweisen, im Fall des Vergessens einer Einnahme noch am selben Tag, an dem sie dies bemerken, eine Tablette einzunehmen. Anschließend ist die Tabletteneinnahme wieder einmal wöchentlich am gewohnten Wochentag fortzusetzen. Es dürfen nicht zwei Tabletten an einem Tag eingenommen werden.

### **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**

Arzneimittel, die polyvalente Kationen enthalten (wie z. B. Calcium, Magnesium, Eisen und Aluminium), beeinträchtigen die Resorption von Bisphosphonaten und sind zu einer anderen Tageszeit einzunehmen als Mononatriumrisedronat-Tabletten (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 niedrigen 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 auf eine Wirksamkeit von Bisphosphonaten einschließlich Mononatriumrisedronat bei sehr betagten Patienten ( $> 80$  Jahre) sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

Eine bestehende Hypokalziämie ist vor Beginn einer Therapie mit Mononatriumrisedronat zu behandeln. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels (wie Funktionsstörung der Nebenschilddrüse, Hypovitaminose D) sind bei Beginn der Therapie mit Mononatriumrisedronat zu behandeln.

### Den Oberbauch betreffende Nebenwirkungen

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 Tablette aufrecht zu sitzen oder zu stehen,
- falls Mononatriumrisedronat Patienten mit aktiven oder rezenten ösophagealen oder Oberbauchbeschwerden verordnet wird (einschließlich bekannter Barrett-Ösophagus).

Der verordnende Arzt muss die Patienten besonders auf die Beachtung der Einnahmевorschriften hinweisen und auf Anzeichen und Symptome einer möglichen ösophagealen Reaktion achten. Die Patienten müssen angewiesen werden, rechtzeitig ärztlichen Rat zu suchen, wenn bei ihnen Symptome einer Ösophagusreizung wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken, retrosternale Schmerzen oder neu auftretendes oder sich verschlimmerndes Sodbrennen auftreten.

#### Osteonekrose des Kiefers

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.

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

Während der Behandlung müssen diese Patienten invasive Dentaleingriffe soweit möglich vermeiden. Bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose des Kiefers auftritt, könnte ein kieferchirurgischer Eingriff diesen Zustand verschlechtern. Es liegen keine Daten dazu vor, ob die Unterbrechung der Behandlung mit Bisphosphonaten bei Patienten, die einen zahnärztlichen Eingriff benötigen, das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers senkt. Die klinische Bewertung durch den behandelnden Arzt muss die Grundlage des Behandlungsplans eines jeden Patienten sein und auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung basieren.

#### Osteonekrose des äußeren Gehörgangs

Bei der Anwendung von Bisphosphonaten wurde über Osteonekrosen des äußeren Gehörgangs berichtet, und zwar hauptsächlich im Zusammenhang mit Langzeitbehandlungen. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Osteonekrose des äußeren Gehörgangs zählen die Anwendung von Steroiden und Chemotherapie und/oder lokale Risikofaktoren wie z. B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Osteonekrose des äußeren Gehörgangs ist bei Patienten, die Bisphosphonate erhalten und mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohrinfektionen, vorstellig werden, in Betracht zu ziehen.

#### Atypische Femurfrakturen

Von atypischen subtrochantären und diaphysären Femurfrakturen wurde unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang dem Oberschenkelknochen auftreten, von direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur Oberschenkel- oder Leistenschmerzen, oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie-Fraktur in bildgebenden Verfahren. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund ist bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls zu untersuchen. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen wurde ebenfalls berichtet. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur ist ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Betracht zu ziehen.

Während einer Behandlung mit Bisphosphonaten ist dem Patienten anzuraten, über jegliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten, und jeder Patient mit diesen Symptomen muss auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

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

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

Arzneimittel, die polyvalente Kationen enthalten (wie z. B. Calcium, Magnesium, Eisen und Aluminium), beeinträchtigen die Resorption von Bisphosphonaten und sind zu einer anderen Tageszeit einzunehmen als Mononatriumrisedronat-Tabletten (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die gleichzeitige Gabe von Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistenten Tabletten und dem Protonenpumpenhemmer Esomeprazol erhöhte die Bioverfügbarkeit von Mononatriumrisedronat. Die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) waren um 60 % bzw. 22 % erhöht, doch die anhand von Veränderungen der Körperdichte gemessenen klinischen Implikationen waren statistisch nicht signifikant.

Bei Bedarf kann Mononatriumrisedronat gleichzeitig mit einer Estrogensubstitution angewandt werden.

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

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Mononatriumrisedronat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

##### Stillzeit

Tierexperimentelle Studien deuten darauf hin, dass Mononatriumrisedronat in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht.

Mononatriumrisedronat darf während der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht angewendet werden.

##### Fertilität

Es liegen keine hinreichenden Erfahrungen zur Wirkung von Mononatriumrisedronat auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien zeigten Nebenwirkungen bei Expositionen, die deutlich über der beim Menschen lagen (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Mononatriumrisedronat-Tabletten sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, einschließlich Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Obstipation; Schmerzen des Bewegungsapparats und Kopfschmerzen.

##### Tabellarische Aufstellung der in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen

Mononatriumrisedronat wurde in klinischen Studien der Phase III mit mehr als 15.000 Patienten untersucht. Die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen waren in der Mehrzahl leicht bis mittelschwer und erforderten in der Regel keinen Behandlungsabbruch.

Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien der Phase III mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose berichtet wurde und bei denen es möglicherweise oder wahrscheinlich einen Zusammenhang mit Mononatriumrisedronat gibt, sind unten aufgelistet, wobei die folgenden Häufigkeitskategorien verwendet werden: 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 ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 1**

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		Influenza	
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Leukopenie, Neutropenie	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		Überempfindlichkeit	
<i>Endokrine Erkrankungen</i>		sekundärer Hyperparathyreoidismus	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Hyperkalziämie	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Depression	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen	Schwindel, Parästhesie, Hypästhesie	
<i>Augenerkrankungen</i>		Iritis*, okuläre Hyperämie, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen	
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>		Vertigo	
<i>Gefäßerkrankungen</i>		Hitzewallung, Hypotonie	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Husten	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Bauchschmerzen, einschließlich Ober- und Unterbauchschmerzen, Obstipation, Dyspepsie, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen	Gastritis, Helicobacter-Gastritis, Ösophagitis, Dysphagie, Duodenitis, Ösophagus-Ulcus, abdominale Beschwerden, aufgetriebener Bauch, erosive Ösophagitis, erosive Gastritis, Hämatochezie, Hyperchlorhydrie, Eruktation, Flatulenz,	Ösophagusstriktur, Glossitis

		atrophische Gastritis, gastroösophagealer Reflux, Gingivitis, Hämorrhoiden, Hiatushernie, Teerstuhl, Druckempfindlichkeit des Bauches, aphthöse Stomatitis, Kolitis, Mundtrockenheit, Stuhlinkontinenz, Hypertrophie der Magenschleimhaut, gastrointestinale Entzündung, gastrointestinale Schmerzen, orale Hypästhesie, Schwellung der Lippen, Odynophagie, geschwollene Zunge	
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			Leberwerte außerhalb des Normbereichs*
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Erythem, Purpura Schönlein-Henoch, Urtikaria, allergische Dermatitis, Pruritus, Ausschlag	
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Schmerzen des Bewegungsapparats	Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, Knochenschmerzen, Muskelschwäche, Muskelschwäche, Schmerzen am Hals, Schmerzen im Kiefer	
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Nierensteine	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		Eierstockzyste	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		Asthenie, Schüttelfrost, Erschöpfung, grippeähnliche Erkrankung, Brustbeschwerden, Schmerzen in der Brust, Gesichtsoedem, Ödem, peripheres Ödem, Schmerzen, Fieber	
<i>Untersuchungen</i>		erniedrigter Calcium- und Phosphatspiegel	

		im Blut, unregelmäßige Herzfrequenz, auffällige Urinwerte, erhöhter Transaminasenspiegel im Blut, erhöhter Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, erhöhter Blutspiegel des Nebenschilddrüsen- hormons, okkultes Blut, erniedrigte Thrombozytenzahl	
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

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

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In der Phase-III-Studie zum Vergleich von Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistenten Tabletten und Mononatriumrisedronat 5 mg täglich (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) berichteten mehr Patienten, die NSAR/Aspirin anwendeten, von während der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt als Patienten, die kein NSAR/Aspirin anwendeten. Der Anteil der Patienten, die von solchen Vorkommnissen berichteten, war:

- 22,0 % der Patienten, die NSAR/Aspirin anwendeten, gegenüber 15,7 % der Patienten, die kein NSAR/Aspirin anwendeten, in der Gruppe, die 35 mg sofort nach dem Frühstück einnahm.
- 29,8 % der Patienten, die NSAR/Aspirin anwendeten, gegenüber 15,3 % der Patienten, die kein NSAR/Aspirin anwendeten, in der Gruppe, die 35 mg 30 Minuten vor dem Frühstück einnahm.
- 22,4 % der Patienten, die NSAR/Aspirin anwendeten, gegenüber 13,4 % der Patienten, die kein NSAR/Aspirin anwendeten, in der Gruppe, die 5 mg mit sofortiger Wirkstofffreisetzung vor dem Frühstück einnahm.

Eine höhere Inzidenz von Schmerzen des Oberbauchs wurde bei Patienten beobachtet, die Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistente Tabletten auf nüchternen Magen 30 Minuten vor dem Frühstück einnahmen.

Die Häufigkeit von während der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen im unteren Gastrointestinaltrakt betrug 22,1 % in der Gruppe, die 35 mg sofort nach dem Frühstück einnahm, 20,1 % in der Gruppe, die 35 mg 30 Minuten vor dem Frühstück einnahm, und 15,6 % in der Gruppe, die 5 mg mit sofortiger Wirkstofffreisetzung einnahm.

Nach Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet:

Selten: Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (Nebenwirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

Sehr selten: Osteonekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

#### *Augenerkrankungen*

Uveitis

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*  
Osteonekrose des Kiefers

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*  
Überempfindlichkeit und Hautreaktionen, einschließlich Angioödem, und bullöse Hautreaktionen, einige davon schwer, darunter Einzelfälle von Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und leukozytoklastischer Vaskulitis.  
Haarausfall

*Erkrankungen des Immunsystems*  
Anaphylaktische Reaktion

*Leber- und Gallenerkrankungen*  
Schwere Lebererkrankungen. In den meisten der berichteten Fälle wurden die Patienten auch mit anderen Arzneimitteln behandelt, von denen bekannt ist, dass sie Leberschäden verursachen.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

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

Ein Abfall der Serumcalciumwerte nach erheblicher Überdosierung ist zu erwarten. Bei einigen dieser Patienten können auch Anzeichen und Symptome einer Hypokalziämie auftreten.

Zur Bindung von Mononatriumrisedronat und Verringerung der Resorption des Arzneimittels sollten Milch oder Antazida, die Magnesium, Calcium oder Aluminium enthalten, gegeben werden.

Die Auswirkung dieser Maßnahme auf Actonel einmal wöchentlich 35 mg magensaftresistente Tabletten wurde nicht untersucht. Die magensaftresistente Formulierung von Actonel einmal wöchentlich 35 mg ist weniger empfindlich gegenüber der bindenden Wirkung divalenter Kationen. Es ist zu erwarten, dass wirksame Standardverfahren zur Behandlung einer Hypokalziämie, einschließlich der intravenösen Verabreichung von Calcium, physiologische Mengen von ionisiertem Calcium wiederherstellen und die Anzeichen und Symptome der Hypokalziämie lindern.

Im Fall einer erheblichen Überdosierung kann zur Entfernung von nicht resorbiertem Arzneimittel eine Magenspülung erwogen werden, wenn diese innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme erfolgt.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenkrankungen, Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation, Bisphosphonate, ATC-Code: M05BA07.

#### Wirkmechanismus

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.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

In präklinischen Studien zeigte Mononatriumrisedronat eine ausgeprägte antiosteoklastäre und antiresorptive Aktivität und eine dosisabhängige Erhöhung der Knochendichte und biomechanischen Skelettfestigkeit. Die Aktivität von Mononatriumrisedronat wurde in pharmakodynamischen und klinischen Studien mittels Messungen von biochemischen Markern des Knochenumsatzes bestätigt. In Studien mit postmenopausalen Frauen wurde eine Abnahme der biochemischen Marker des Knochenumsatzes nach 3 Monaten und zu späteren Zeitpunkten beobachtet. Zu allen Zeitpunkten war die Abnahme der biochemischen Marker des Knochenumsatzes mit Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistenten Tabletten einmal wöchentlich ähnlich wie mit Mononatriumrisedronat 5 mg täglich.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### *Behandlung der postmenopausalen Osteoporose*

In einer zweijährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde anhand der Wirkung auf die mittlere Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule nachgewiesen, dass Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistente Tabletten (n = 307 nach dem Frühstück und n = 308 vor dem Frühstück) gleich wirksam sind wie Mononatriumrisedronat-Tabletten 5 mg täglich (n = 307).

In einer zweijährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde gezeigt, dass die Einnahme von Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistenten Tabletten vor oder nach dem Frühstück therapeutisch gleichwertig mit Mononatriumrisedronat 5 mg täglich (Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) ist. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, gemessen als prozentuale Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule (LWS) gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 wurde erreicht. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die prozentuale Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule gegenüber dem Ausgangswert in Woche 104; nicht-vertebrale Frakturen in Woche 104, die mit dem primären Endpunkt in Einklang standen; und Veränderungen der Marker des Knochenumsatzes. In Tabelle 2 sind die primäre Wirksamkeitsanalyse nach 1 Jahr (Population für die primäre Analyse) sowie die Ergebnisse nach 2 Jahren (Population für die Endpunktanalyse in Woche 104) zusammengefasst.

<b>Tabelle 2 Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule (LWS) – prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert an den Endpunkten nach 1 Jahr und 2 Jahren [a]</b>			
	Mononatriumrisedronat 5 mg täglich mit sofortiger Wirkstofffreisetzung N = 307	Mononatriumrisedronat 35 mg einmal wöchentlich, magensaftresistente Formulierung, nach dem Frühstück N = 307	Mononatriumrisedronat 35 mg einmal wöchentlich, magensaftresistente Formulierung, vor dem Frühstück N = 308
<b>Primäre Wirksamkeit (LOCF) nach 1 Jahr [c]</b>			
n	270	261	271
LWS Mittel (95 %-KI)	3,1* (2,7; 3,5)	3,3* (2,9; 3,7)	3,4* (3,0; 3,8)
LWS mittlere Differenz [b] (95 %-KI)		-0,2 (-0,8; 0,3)	-0,3 (-0,9; 0,3)
<b>2-Jahres-Endpunkt [d]</b>			
n	274	265	273
LWS Mittel (95 %-KI)	4,1 (3,7; 4,6)	5,2 (4,7; 5,7)	5,1 (4,6; 5,6)
LWS mittlere Differenz		-1,1 (-1,8; -0,4)	-0,9 (-1,6; -0,2)

[b] (95 %-KI)			
<p>N = Anzahl der Intention-to-treat-Patienten einer bestimmten Behandlung; n = Anzahl der Patienten, für die Werte für den Behandlungsbeginn und den Besuchstermin vorliegen.</p> <p>* kennzeichnet einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber dem Ausgangswert, bestimmt anhand des nicht für multiple Vergleiche adjustierten 95 %-KIs.</p> <p>[a] mit LOCF nach 1 Jahr und 2 Jahren</p> <p>[b] Die mittlere Differenz an der LWS wurde wie folgt berechnet: Behandlung mit 5 mg täglich minus Behandlung mit 35 mg wöchentlich.</p> <p>[c] basierend auf der Population für die primäre Wirksamkeitsanalyse (alle ITT-Patienten, zu denen sowohl zu Studienbeginn als auch zum LOCF-Endpunkt in Woche 52 auswertbare Daten über die Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule vorlagen)</p> <p>[d] basierend auf der <b>Population für die Endpunktanalyse in Woche 104</b> (alle ITT-Patienten, zu denen sowohl zu Studienbeginn als auch zum LOCF-Endpunkt in Woche 104 auswertbare Daten über die Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule vorlagen)</p>			

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 Fraktur. Dosierungen von täglich 2,5 mg und 5 mg wurden untersucht und alle Behandlungsgruppen, einschließlich der Kontrollgruppen, erhielten Calcium und, bei niedrigen Werten zu Behandlungsbeginn, Vitamin D. Das absolute und relative Risiko für neue Wirbelkörper- und Hüftfrakturen wurde auf der Basis einer Analyse der Zeit bis zum ersten Frakturereignis bestimmt.

- Zwei Placebo-kontrollierte klinische Studien (n = 3.661) umfassten postmenopausale Frauen unter 85 Jahren mit vorbestehenden vertebrealen Frakturen. Eine dreijährige Behandlung mit 5 mg Mononatriumrisedronat pro Tag senkte das Risiko für neue Wirbelkörperfrakturen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei Frauen mit mindestens zwei vorbestehenden vertebrealen Frakturen verminderte sich das relative Risiko, eine neue Wirbelkörperfraktur zu erleiden, um 49 %, bei Frauen mit mindestens einer vorbestehenden vertebrealen Fraktur um 41 % (die Inzidenz neuer Wirbelkörperfrakturen war 18,1 % bzw. 11,3 % in der Mononatriumrisedronat-Gruppe gegenüber 29,0 % bzw. 16,3 % in der Placebo-Gruppe).
- Zwei weitere Placebo-kontrollierte klinische Studien schlossen postmenopausale Frauen älter als 70 Jahre mit oder ohne vorbestehende vertebrale 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 [*National Health and Nutrition Examination Survey*]) 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 mg und 5 mg. Die nachstehenden Ergebnisse basieren nur auf einer *A-posteriori*-Analyse von Untergruppen, die entsprechend klinischer Praxis und gegenwärtigen Definitionen der Osteoporose festgelegt wurden:
  - In der Untergruppe der Patienten mit einem BMD-T-Score im Bereich des Schenkelhalses  $\leq -2,5$  SD (NHANES III) und zumindest einer vorbestehenden vertebrealen Fraktur verringerte eine dreijährige Behandlung mit Mononatriumrisedronat das Risiko für Hüftfrakturen um 46 % im Vergleich zur Kontrollgruppe (Hüftfrakturinzidenz in den zusammengefassten Behandlungsgruppen unter Mononatriumrisedronat 2,5 mg und 5 mg 3,8 %, in der Placebo-Gruppe 7,4 %).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit 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 leichter bis mittelschwerer 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 Mononatriumrisedronat-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine statistisch signifikante Zunahme der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule nachgewiesen; allerdings wurde eine gegenüber Placebo erhöhte Anzahl von Patienten mit zumindest 1 neuen morphometrischen (mittels Röntgenuntersuchung nachgewiesenen) Wirbelkörperfraktur in der Mononatriumrisedronat-Gruppe gefunden. Während der einjährigen Doppelblindphase betrug der Prozentsatz der Patienten, die über klinische Frakturen berichteten, 30,9 % in der Mononatriumrisedronat-Gruppe und 49,0 % in der Placebo-Gruppe. 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 Placebo-Gruppe randomisiert worden waren, sowie bei 52,9 % der Patienten, die ursprünglich in die Mononatriumrisedronat-Gruppe randomisiert worden waren, berichtet.

Insgesamt stützen die Ergebnisse eine Anwendung von Mononatriumrisedronat bei pädiatrischen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Osteogenesis imperfecta nicht.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Bei Einnahme am Morgen, 4 Stunden vor einer Mahlzeit, beträgt die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration ( $t_{max}$ ) für Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistente Tabletten ca. 3 Stunden. Bei Einnahme nach einem fettreichen Frühstück war die relative Bioverfügbarkeit der Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistenten Tabletten 2- bis 4-mal so hoch wie bei Einnahme der entsprechenden Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung 30 Minuten vor einem fettreichen Frühstück.

### *Wirkung von Nahrung*

Das Vorhandensein von Nahrung hatte keine nennenswerte Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit der magensaftresistenten Tabletten.

### Verteilung

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

### Biotransformation

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine systemische Metabolisierung von Mononatriumrisedronat.

### Elimination

Etwa die Hälfte der resorbierten Dosis wird innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden, und 85 % einer intravenös angewendeten Dosis 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 Konzentration-Zeit-Kurve drei Eliminationsphasen mit einer terminalen Halbwertszeit von 480 Stunden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

#### *Patienten, die Acetylsalicylsäure/NSAR einnehmen*

Bei regelmäßigen Anwendern von Acetylsalicylsäure oder NSAR (an 3 oder mehr Tagen pro Woche) war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts bei den mit Mononatriumrisedronat behandelten Patienten ähnlich jener bei den Kontrollpatienten (siehe Abschnitt 4.5).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Toxizität bei wiederholter Gabe

In toxikologischen Studien an Ratten und Hunden wurde eine dosisabhängige Hepatotoxizität von Mononatriumrisedronat beobachtet, primär als erhöhte Leberenzyme, bei der Ratte mit histologischen Veränderungen einhergehend. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist unbekannt. Testikuläre Toxizität trat bei Ratten und Hunden bei Expositionen auf, die über der humantherapeutischen Exposition lagen. Dosisabhängige Fälle von Irritationen der oberen Atemwege wurden bei Nagetieren häufig bemerkt. Ähnliche Effekte wurden bei anderen Bisphosphonaten beobachtet. In länger dauernden Untersuchungen bei Nagetieren wurden zudem Auswirkungen auf die unteren Atemwege beobachtet, allerdings ist die klinische Relevanz dieser Beobachtungen unklar.

Die Ergebnisse einer 13-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Hunden, bei der die magensaftresistente Formulierung von Mononatriumrisedronat mit herkömmlichem Mononatriumrisedronat verglichen wurde, zeigten für beide Formulierungen ein ähnliches Toxizitätsprofil.

#### Reproduktionstoxizität

Eine Fertilitätsstudie an männlichen und weiblichen Ratten zeigte keine unerwünschten Wirkungen bei oralen Dosen von bis zu 16 mg/kg/Tag, entsprechend einer systemischen Exposition (Serum-AUC 0-24 h), die ungefähr 30-mal höher ist als bei Menschen, die eine Dosis von 30 mg/Tag erhalten. Bei höheren Dosierungen wurden bei männlichen Ratten systemische Toxizität, Hodenatrophie und verringerte Fertilität festgestellt; eine klinische Relevanz dieser Wirkungen ist jedoch unwahrscheinlich.

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. Toxizität bei den Muttertieren verhinderte die Untersuchung höherer Dosen.

Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### *Tablettenkern:*

Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (enthält Mikrokristalline Cellulose und Hochdisperses Siliciumdioxid)  
Natriumedetat (Ph.Eur.)  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)  
Stearinsäure  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

#### *Magensaftresistenter Überzug:*

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-(1:1)-Dispersion 30 % (Ph.Eur.)  
Triethylcitrat  
Talkum

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O  
Simeticon  
Polysorbat 80

## **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**

Pappfaltschachteln mit Blisterpackungen aus klarer PVC-/Aluminiumfolie.  
Blisterpackungen in Packungen mit 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 für die Beseitigung.  
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Theramex Ireland Limited  
3rd Floor, Kilmore House,  
Park Lane, Spencer Dock,  
Dublin 1  
D01 YE64  
Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

96365.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. März 2017

## **10. STAND DER INFORMATION**

November 2018

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

## Arzneimittel-Daten

### Eingruppierung einer neuen Darreichungsform

#### Stufe: 3

<b>Festbetragsgruppe</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Wirkstärke</b>	<b>Packungsgröße</b>	<b>Präparatename</b>	<b>Hersteller</b>
Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva Gruppe: 1  <b><u>Wirkstoff</u></b> Risedronsäure	<b>magensaftresistente Tabletten</b>	32,48 mg = 0,3 wvg (4 St) 32,48 mg = 1,0 wvg (12 St)  (wvg = Gesamtwirkstärke pro Packung : Vergleichsgröße)	4 12	ACTONEL	Theramex

Anlage

**Festbetragsgruppe:**

**Bisphosphonate und Kombinationen von  
Bisphosphonaten mit Additiva**

**Gruppe 1**

**Gruppenbeschreibung**

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Brausetabletten, Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen,  
**magensaftresistente Tabletten**, Tabletten \*

**Wirkstoff**

**Vergleichsgröße**

**Alendronsäure**

1024

Alendronsäure Natrium-Salze

Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Alfacalcidol)

Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium,  
Colecalciferol)

Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)

**Etidronsäure**

8929

Etidronsäure Natrium-Salze

Etidronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)

**Ibandronsäure**

444

Ibandronsäure Natrium-Salze

**Risedronsäure**

404

Risedronsäure Natrium-Salze

Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)

Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium,  
Colecalciferol)

Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)

Wirkstoff

Risedronsäure

Präparat

ACTONEL

Hersteller

Theramex

**Darreichungsform**

**magensaftresistente Tabletten**

Gesamtwirkstärke

32,48 mg = 0,3 wvg (4 St)

32,48 mg = 1,0 wvg (12 St)

Packungsgröße

4, 12

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

**Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva**

**Gruppe: 1**

**Stufe 3**

**Faktor: 0,7**

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Brausetabletten, Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen, Tabletten

<u>Einzelwirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Alendronsäure	ALDS	1024
Alendronsäure Natrium-Salze		
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Alfacalcidol)		
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)		
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)		
Etidronsäure	ETDS	8929
Etidronsäure Natrium-Salze		
Etidronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)		
Ibandronsäure	IBDS	444
Ibandronsäure Natrium-Salze		
Risedronsäure	RIDS	404
Risedronsäure Natrium-Salze		
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)		
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)		
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)		

<b>Wirkstärken- vergleichsgröße</b>	<b>Packungs- größe</b>	<b>Festbetrag*</b>	<b>Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*</b>
0,1	1	16,81	15,07
0,3	1	27,02	22,22
0,5	1	36,66	28,96
0,8	1	50,59	38,70
1	1	59,61	45,02
1,1	1	64,07	48,15
1,9	1	98,81	72,46

\*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.08.2013 geltenden Fassung

PZN	Artikelname	Anbietername	Darreichungsform	Menge	NG	APU / HAP	Steu-EK	Steu-VK	FB
13506669	ACTONEL einmal wöchentlich 35 mg magensaftres. Tab.	Theramex Irel.	Tabletten ABDA-DB magensaftresistent	4	N2	12,69	13,79	27,02	,-
13506675	ACTONEL einmal wöchentlich 35 mg magensaftres. Tab.	Theramex Irel.	Tabletten magensaftresistent	12	N3	38,46	40,37	59,61	,-

**2 Artikel insgesamt**

ACTONEL einmal wöchentlich 35 mg magensaftres.Tab.

4 St THERD Taxe-EK: 13,79

P 13 506 669 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel Taxe-VK: 27,02

#### Pharmazie – Inhaltsstoffe

1 Tabl. enthält:

-  Risedronat natrium 35 mg
-  entspricht: Risedronsäure 32,48 mg
-  Cellulose, mikrokristallin, siliconisiert
-  Dinatrium edetat-2-Wasser
-  Carboxymethylstärke, Natrium Typ A
-  Stearinsäure
-  Magnesium stearat (pflanzlich)
-  Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) Dispersion 30%
-  Triethylcitrat
-  Talkum
-  Eisen(III)-oxidhydrat, schwarz
-  Simeticon
-  Polysorbat 80

Bearbeitungsstand: 12.02.2019

ACTONEL einmal wöchentlich 35 mg magensaftres.Tab.

4 St THERD Taxe-EK: 13,79

P 13 506 669 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel Taxe-VK: 27,02

Anbieter	
<b>Basisdaten</b>	
Anbiaternummer	9569
Name	Theramex Ireland Ltd.
Kurzbezeichnung (LF)	THERD
Listen-/Etikettenbez (LF)	Theramex Irel.
<b>Hauptadresse</b>	
Straße:	Kilmore House Park Lane
Ort:	Dublin 1
Land:	Irland (IRL)
<b>Weitere Adressen</b>	
E-Mail	<a href="mailto:info@theramex.com">info@theramex.com</a>
Internet	<a href="http://www.theramex.com">www.theramex.com</a>
<b>Auftragsannahme</b>	
Movianto Deutschland GmbH, an Owens & Minor Comp. (nicht telefonisch):	
Telefax	0 68 21/ 5 01 65 25
E-Mail	<a href="mailto:order.nk@owens-minor.com">order.nk@owens-minor.com</a>
<b>Med.-wiss. Information</b>	
Telefon	0 30/ 88 78 96 84
E-Mail	<a href="mailto:medinfo.de@theramex.com">medinfo.de@theramex.com</a>
<b>KundenService</b>	
Movianto Dtl. GmbH, Auskunft über Lieferfähigkeit (keine Auftragsannahme):	
Telefon	0 68 21/ 5 01 61 40
<b>Sonstige</b>	
Niederlassung-Büro - Deutschland:	
Straße:	Schlüter Str. 39
Ort:	10629 Berlin
Land:	Deutschland (D)
Telefon	0 30/ 31 19 80 42
E-Mail	<a href="mailto:info@theramex.com">info@theramex.com</a>
Internet	<a href="http://www.theramex.com">www.theramex.com</a>

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actonel einmal wöchentlich 35 mg magensaftresistente Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine magensaftresistente Tablette enthält 35 mg Mononatriumrisedronat, entsprechend 32,5 mg Risedronsäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette

Ovale, gelbe, magensaftresistente Tablette mit der Prägung „EC 35“ auf einer Seite.

Die Tabletten haben die folgenden Abmessungen: 13,05 mm breit, 5,94 mm lang.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der Osteoporose bei Frauen nach der Menopause mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt einmal in der Woche oral eine Actonel einmal wöchentlich 35 mg magensaftresistente Tablette. Die Tablette ist stets am selben Wochentag einzunehmen.

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

##### Besondere Patientengruppen

###### *Ältere Patienten*

Von den Patienten, die in Studien zur postmenopausalen Osteoporose Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistente Tabletten erhielten, waren 59 % im Alter von 65 Jahren oder älter und 13 % im Alter von 75 Jahren oder älter. Hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei diesen Patienten im Vergleich mit jüngeren Patienten keine generellen Unterschiede beobachtet.

###### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

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

###### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

Actonel einmal wöchentlich 35 mg magensaftresistente Tabletten sind am Morgen sofort nach dem Frühstück einzunehmen. Die Einnahme auf nüchternen Magen kann zu einem erhöhten Risiko von Schmerzen im Oberbauch führen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

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

Bei unzureichender Aufnahme von Calcium und Vitamin D mit der Nahrung ist die zusätzliche Gabe von Calcium und Vitamin D zu erwägen.

Patienten sind anzuweisen, im Fall des Vergessens einer Einnahme noch am selben Tag, an dem sie dies bemerken, eine Tablette einzunehmen. Anschließend ist die Tabletteneinnahme wieder einmal wöchentlich am gewohnten Wochentag fortzusetzen. Es dürfen nicht zwei Tabletten an einem Tag eingenommen werden.

### **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**

Arzneimittel, die polyvalente Kationen enthalten (wie z. B. Calcium, Magnesium, Eisen und Aluminium), beeinträchtigen die Resorption von Bisphosphonaten und sind zu einer anderen Tageszeit einzunehmen als Mononatriumrisedronat-Tabletten (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 niedrigen 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 auf eine Wirksamkeit von Bisphosphonaten einschließlich Mononatriumrisedronat bei sehr betagten Patienten ( $> 80$  Jahre) sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

Eine bestehende Hypokalziämie ist vor Beginn einer Therapie mit Mononatriumrisedronat zu behandeln. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels (wie Funktionsstörung der Nebenschilddrüse, Hypovitaminose D) sind bei Beginn der Therapie mit Mononatriumrisedronat zu behandeln.

### Den Oberbauch betreffende Nebenwirkungen

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 Tablette aufrecht zu sitzen oder zu stehen,
- falls Mononatriumrisedronat Patienten mit aktiven oder rezenten ösophagealen oder Oberbauchbeschwerden verordnet wird (einschließlich bekannter Barrett-Ösophagus).

Der verordnende Arzt muss die Patienten besonders auf die Beachtung der Einnahmевorschriften hinweisen und auf Anzeichen und Symptome einer möglichen ösophagealen Reaktion achten. Die Patienten müssen angewiesen werden, rechtzeitig ärztlichen Rat zu suchen, wenn bei ihnen Symptome einer Ösophagusreizung wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken, retrosternale Schmerzen oder neu auftretendes oder sich verschlimmerndes Sodbrennen auftreten.

#### Osteonekrose des Kiefers

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.

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

Während der Behandlung müssen diese Patienten invasive Dentaleingriffe soweit möglich vermeiden. Bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose des Kiefers auftritt, könnte ein kieferchirurgischer Eingriff diesen Zustand verschlechtern. Es liegen keine Daten dazu vor, ob die Unterbrechung der Behandlung mit Bisphosphonaten bei Patienten, die einen zahnärztlichen Eingriff benötigen, das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers senkt. Die klinische Bewertung durch den behandelnden Arzt muss die Grundlage des Behandlungsplans eines jeden Patienten sein und auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung basieren.

#### Osteonekrose des äußeren Gehörgangs

Bei der Anwendung von Bisphosphonaten wurde über Osteonekrosen des äußeren Gehörgangs berichtet, und zwar hauptsächlich im Zusammenhang mit Langzeitbehandlungen. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Osteonekrose des äußeren Gehörgangs zählen die Anwendung von Steroiden und Chemotherapie und/oder lokale Risikofaktoren wie z. B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Osteonekrose des äußeren Gehörgangs ist bei Patienten, die Bisphosphonate erhalten und mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohrinfektionen, vorstellig werden, in Betracht zu ziehen.

#### Atypische Femurfrakturen

Von atypischen subtrocantären und diaphysären Femurfrakturen wurde unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang dem Oberschenkelknochen auftreten, von direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur Oberschenkel- oder Leistenschmerzen, oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie-Fraktur in bildgebenden Verfahren. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund ist bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls zu untersuchen. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen wurde ebenfalls berichtet. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur ist ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Betracht zu ziehen.

Während einer Behandlung mit Bisphosphonaten ist dem Patienten anzuraten, über jegliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten, und jeder Patient mit diesen Symptomen muss auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

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

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

Arzneimittel, die polyvalente Kationen enthalten (wie z. B. Calcium, Magnesium, Eisen und Aluminium), beeinträchtigen die Resorption von Bisphosphonaten und sind zu einer anderen Tageszeit einzunehmen als Mononatriumrisedronat-Tabletten (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die gleichzeitige Gabe von Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistenten Tabletten und dem Protonenpumpenhemmer Esomeprazol erhöhte die Bioverfügbarkeit von Mononatriumrisedronat. Die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) waren um 60 % bzw. 22 % erhöht, doch die anhand von Veränderungen der Körperdichte gemessenen klinischen Implikationen waren statistisch nicht signifikant.

Bei Bedarf kann Mononatriumrisedronat gleichzeitig mit einer Estrogensubstitution angewandt werden.

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

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Mononatriumrisedronat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

##### Stillzeit

Tierexperimentelle Studien deuten darauf hin, dass Mononatriumrisedronat in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht.

Mononatriumrisedronat darf während der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht angewendet werden.

##### Fertilität

Es liegen keine hinreichenden Erfahrungen zur Wirkung von Mononatriumrisedronat auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien zeigten Nebenwirkungen bei Expositionen, die deutlich über der beim Menschen lagen (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Mononatriumrisedronat-Tabletten sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, einschließlich Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Obstipation; Schmerzen des Bewegungsapparats und Kopfschmerzen.

##### Tabellarische Aufstellung der in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen

Mononatriumrisedronat wurde in klinischen Studien der Phase III mit mehr als 15.000 Patienten untersucht. Die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen waren in der Mehrzahl leicht bis mittelschwer und erforderten in der Regel keinen Behandlungsabbruch.

Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien der Phase III mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose berichtet wurde und bei denen es möglicherweise oder wahrscheinlich einen Zusammenhang mit Mononatriumrisedronat gibt, sind unten aufgelistet, wobei die folgenden Häufigkeitskategorien verwendet werden: 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 ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 1**

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		Influenza	
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Leukopenie, Neutropenie	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		Überempfindlichkeit	
<i>Endokrine Erkrankungen</i>		sekundärer Hyperparathyreoidismus	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Hyperkalziämie	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Depression	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen	Schwindel, Parästhesie, Hypästhesie	
<i>Augenerkrankungen</i>		Iritis*, okuläre Hyperämie, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen	
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>		Vertigo	
<i>Gefäßerkrankungen</i>		Hitzewallung, Hypotonie	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Husten	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Bauchschmerzen, einschließlich Ober- und Unterbauchschmerzen, Obstipation, Dyspepsie, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen	Gastritis, Helicobacter-Gastritis, Ösophagitis, Dysphagie, Duodenitis, Ösophagus-Ulcus, abdominale Beschwerden, aufgetriebener Bauch, erosive Ösophagitis, erosive Gastritis, Hämatochezie, Hyperchlorhydrie, Eruktation, Flatulenz,	Ösophagusstriktur, Glossitis

		atrophische Gastritis, gastroösophagealer Reflux, Gingivitis, Hämorrhoiden, Hiatushernie, Teerstuhl, Druckempfindlichkeit des Bauches, aphthöse Stomatitis, Kolitis, Mundtrockenheit, Stuhlinkontinenz, Hypertrophie der Magenschleimhaut, gastrointestinale Entzündung, gastrointestinale Schmerzen, orale Hypästhesie, Schwellung der Lippen, Odynophagie, geschwollene Zunge	
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			Leberwerte außerhalb des Normbereichs*
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Erythem, Purpura Schönlein-Henoch, Urtikaria, allergische Dermatitis, Pruritus, Ausschlag	
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Schmerzen des Bewegungsapparats	Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, Knochenschmerzen, Muskelschwäche, Muskelschwäche, Schmerzen am Hals, Schmerzen im Kiefer	
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Nierensteine	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		Eierstockzyste	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		Asthenie, Schüttelfrost, Erschöpfung, grippeähnliche Erkrankung, Brustbeschwerden, Schmerzen in der Brust, Gesichtsoedem, Ödem, peripheres Ödem, Schmerzen, Fieber	
<i>Untersuchungen</i>		erniedrigter Calcium- und Phosphatspiegel	

		im Blut, unregelmäßige Herzfrequenz, auffällige Urinwerte, erhöhter Transaminasenspiegel im Blut, erhöhter Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, erhöhter Blutspiegel des Nebenschilddrüsen- hormons, okkultes Blut, erniedrigte Thrombozytenzahl	
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

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

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In der Phase-III-Studie zum Vergleich von Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistenten Tabletten und Mononatriumrisedronat 5 mg täglich (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) berichteten mehr Patienten, die NSAR/Aspirin anwendeten, von während der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt als Patienten, die kein NSAR/Aspirin anwendeten. Der Anteil der Patienten, die von solchen Vorkommnissen berichteten, war:

- 22,0 % der Patienten, die NSAR/Aspirin anwendeten, gegenüber 15,7 % der Patienten, die kein NSAR/Aspirin anwendeten, in der Gruppe, die 35 mg sofort nach dem Frühstück einnahm.
- 29,8 % der Patienten, die NSAR/Aspirin anwendeten, gegenüber 15,3 % der Patienten, die kein NSAR/Aspirin anwendeten, in der Gruppe, die 35 mg 30 Minuten vor dem Frühstück einnahm.
- 22,4 % der Patienten, die NSAR/Aspirin anwendeten, gegenüber 13,4 % der Patienten, die kein NSAR/Aspirin anwendeten, in der Gruppe, die 5 mg mit sofortiger Wirkstofffreisetzung vor dem Frühstück einnahm.

Eine höhere Inzidenz von Schmerzen des Oberbauchs wurde bei Patienten beobachtet, die Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistente Tabletten auf nüchternen Magen 30 Minuten vor dem Frühstück einnahmen.

Die Häufigkeit von während der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen im unteren Gastrointestinaltrakt betrug 22,1 % in der Gruppe, die 35 mg sofort nach dem Frühstück einnahm, 20,1 % in der Gruppe, die 35 mg 30 Minuten vor dem Frühstück einnahm, und 15,6 % in der Gruppe, die 5 mg mit sofortiger Wirkstofffreisetzung einnahm.

Nach Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet:

Selten: Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (Nebenwirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

Sehr selten: Osteonekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

#### *Augenerkrankungen*

Uveitis

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*  
Osteonekrose des Kiefers

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*  
Überempfindlichkeit und Hautreaktionen, einschließlich Angioödem, und bullöse Hautreaktionen, einige davon schwer, darunter Einzelfälle von Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und leukozytoklastischer Vaskulitis.  
Haarausfall

*Erkrankungen des Immunsystems*  
Anaphylaktische Reaktion

*Leber- und Gallenerkrankungen*  
Schwere Lebererkrankungen. In den meisten der berichteten Fälle wurden die Patienten auch mit anderen Arzneimitteln behandelt, von denen bekannt ist, dass sie Leberschäden verursachen.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

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

Ein Abfall der Serumcalciumwerte nach erheblicher Überdosierung ist zu erwarten. Bei einigen dieser Patienten können auch Anzeichen und Symptome einer Hypokalziämie auftreten.

Zur Bindung von Mononatriumrisedronat und Verringerung der Resorption des Arzneimittels sollten Milch oder Antazida, die Magnesium, Calcium oder Aluminium enthalten, gegeben werden.

Die Auswirkung dieser Maßnahme auf Actonel einmal wöchentlich 35 mg magensaftresistente Tabletten wurde nicht untersucht. Die magensaftresistente Formulierung von Actonel einmal wöchentlich 35 mg ist weniger empfindlich gegenüber der bindenden Wirkung divalenter Kationen. Es ist zu erwarten, dass wirksame Standardverfahren zur Behandlung einer Hypokalziämie, einschließlich der intravenösen Verabreichung von Calcium, physiologische Mengen von ionisiertem Calcium wiederherstellen und die Anzeichen und Symptome der Hypokalziämie lindern.

Im Fall einer erheblichen Überdosierung kann zur Entfernung von nicht resorbiertem Arzneimittel eine Magenspülung erwogen werden, wenn diese innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme erfolgt.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenkrankungen, Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation, Bisphosphonate, ATC-Code: M05BA07.

#### Wirkmechanismus

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.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

In präklinischen Studien zeigte Mononatriumrisedronat eine ausgeprägte antiosteoklastäre und antiresorptive Aktivität und eine dosisabhängige Erhöhung der Knochendichte und biomechanischen Skelettfestigkeit. Die Aktivität von Mononatriumrisedronat wurde in pharmakodynamischen und klinischen Studien mittels Messungen von biochemischen Markern des Knochenumsatzes bestätigt. In Studien mit postmenopausalen Frauen wurde eine Abnahme der biochemischen Marker des Knochenumsatzes nach 3 Monaten und zu späteren Zeitpunkten beobachtet. Zu allen Zeitpunkten war die Abnahme der biochemischen Marker des Knochenumsatzes mit Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistenten Tabletten einmal wöchentlich ähnlich wie mit Mononatriumrisedronat 5 mg täglich.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### *Behandlung der postmenopausalen Osteoporose*

In einer zweijährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde anhand der Wirkung auf die mittlere Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule nachgewiesen, dass Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistente Tabletten (n = 307 nach dem Frühstück und n = 308 vor dem Frühstück) gleich wirksam sind wie Mononatriumrisedronat-Tabletten 5 mg täglich (n = 307).

In einer zweijährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde gezeigt, dass die Einnahme von Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistenten Tabletten vor oder nach dem Frühstück therapeutisch gleichwertig mit Mononatriumrisedronat 5 mg täglich (Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) ist. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, gemessen als prozentuale Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule (LWS) gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 wurde erreicht. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die prozentuale Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule gegenüber dem Ausgangswert in Woche 104; nicht-vertebrale Frakturen in Woche 104, die mit dem primären Endpunkt in Einklang standen; und Veränderungen der Marker des Knochenumsatzes. In Tabelle 2 sind die primäre Wirksamkeitsanalyse nach 1 Jahr (Population für die primäre Analyse) sowie die Ergebnisse nach 2 Jahren (Population für die Endpunktanalyse in Woche 104) zusammengefasst.

<b>Tabelle 2 Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule (LWS) – prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert an den Endpunkten nach 1 Jahr und 2 Jahren [a]</b>			
	Mononatriumrisedronat 5 mg täglich mit sofortiger Wirkstofffreisetzung N = 307	Mononatriumrisedronat 35 mg einmal wöchentlich, magensaftresistente Formulierung, nach dem Frühstück N = 307	Mononatriumrisedronat 35 mg einmal wöchentlich, magensaftresistente Formulierung, vor dem Frühstück N = 308
<b>Primäre Wirksamkeit (LOCF) nach 1 Jahr [c]</b>			
n	270	261	271
LWS Mittel (95 %-KI)	3,1* (2,7; 3,5)	3,3* (2,9; 3,7)	3,4* (3,0; 3,8)
LWS mittlere Differenz [b] (95 %-KI)		-0,2 (-0,8; 0,3)	-0,3 (-0,9; 0,3)
<b>2-Jahres-Endpunkt [d]</b>			
n	274	265	273
LWS Mittel (95 %-KI)	4,1 (3,7; 4,6)	5,2 (4,7; 5,7)	5,1 (4,6; 5,6)
LWS mittlere Differenz		-1,1 (-1,8; -0,4)	-0,9 (-1,6; -0,2)

[b] (95 %-KI)			
<p>N = Anzahl der Intention-to-treat-Patienten einer bestimmten Behandlung; n = Anzahl der Patienten, für die Werte für den Behandlungsbeginn und den Besuchstermin vorliegen.</p> <p>* kennzeichnet einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber dem Ausgangswert, bestimmt anhand des nicht für multiple Vergleiche adjustierten 95 %-KIs.</p> <p>[a] mit LOCF nach 1 Jahr und 2 Jahren</p> <p>[b] Die mittlere Differenz an der LWS wurde wie folgt berechnet: Behandlung mit 5 mg täglich minus Behandlung mit 35 mg wöchentlich.</p> <p>[c] basierend auf der Population für die primäre Wirksamkeitsanalyse (alle ITT-Patienten, zu denen sowohl zu Studienbeginn als auch zum LOCF-Endpunkt in Woche 52 auswertbare Daten über die Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule vorlagen)</p> <p>[d] basierend auf der <b>Population für die Endpunktanalyse in Woche 104</b> (alle ITT-Patienten, zu denen sowohl zu Studienbeginn als auch zum LOCF-Endpunkt in Woche 104 auswertbare Daten über die Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule vorlagen)</p>			

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 Fraktur. Dosierungen von täglich 2,5 mg und 5 mg wurden untersucht und alle Behandlungsgruppen, einschließlich der Kontrollgruppen, erhielten Calcium und, bei niedrigen Werten zu Behandlungsbeginn, Vitamin D. Das absolute und relative Risiko für neue Wirbelkörper- und Hüftfrakturen wurde auf der Basis einer Analyse der Zeit bis zum ersten Frakturereignis bestimmt.

- Zwei Placebo-kontrollierte klinische Studien (n = 3.661) umfassten postmenopausale Frauen unter 85 Jahren mit vorbestehenden vertebrealen Frakturen. Eine dreijährige Behandlung mit 5 mg Mononatriumrisedronat pro Tag senkte das Risiko für neue Wirbelkörperfrakturen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei Frauen mit mindestens zwei vorbestehenden vertebrealen Frakturen verminderte sich das relative Risiko, eine neue Wirbelkörperfraktur zu erleiden, um 49 %, bei Frauen mit mindestens einer vorbestehenden vertebrealen Fraktur um 41 % (die Inzidenz neuer Wirbelkörperfrakturen war 18,1 % bzw. 11,3 % in der Mononatriumrisedronat-Gruppe gegenüber 29,0 % bzw. 16,3 % in der Placebo-Gruppe).
- Zwei weitere Placebo-kontrollierte klinische Studien schlossen postmenopausale Frauen älter als 70 Jahre mit oder ohne vorbestehende vertebrale 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 [*National Health and Nutrition Examination Survey*]) 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 mg und 5 mg. Die nachstehenden Ergebnisse basieren nur auf einer *A-posteriori*-Analyse von Untergruppen, die entsprechend klinischer Praxis und gegenwärtigen Definitionen der Osteoporose festgelegt wurden:
  - In der Untergruppe der Patienten mit einem BMD-T-Score im Bereich des Schenkelhalses  $\leq -2,5$  SD (NHANES III) und zumindest einer vorbestehenden vertebrealen Fraktur verringerte eine dreijährige Behandlung mit Mononatriumrisedronat das Risiko für Hüftfrakturen um 46 % im Vergleich zur Kontrollgruppe (Hüftfrakturinzidenz in den zusammengefassten Behandlungsgruppen unter Mononatriumrisedronat 2,5 mg und 5 mg 3,8 %, in der Placebo-Gruppe 7,4 %).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit 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 leichter bis mittelschwerer 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 Mononatriumrisedronat-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine statistisch signifikante Zunahme der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule nachgewiesen; allerdings wurde eine gegenüber Placebo erhöhte Anzahl von Patienten mit zumindest 1 neuen morphometrischen (mittels Röntgenuntersuchung nachgewiesenen) Wirbelkörperfraktur in der Mononatriumrisedronat-Gruppe gefunden. Während der einjährigen Doppelblindphase betrug der Prozentsatz der Patienten, die über klinische Frakturen berichteten, 30,9 % in der Mononatriumrisedronat-Gruppe und 49,0 % in der Placebo-Gruppe. 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 Placebo-Gruppe randomisiert worden waren, sowie bei 52,9 % der Patienten, die ursprünglich in die Mononatriumrisedronat-Gruppe randomisiert worden waren, berichtet.

Insgesamt stützen die Ergebnisse eine Anwendung von Mononatriumrisedronat bei pädiatrischen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Osteogenesis imperfecta nicht.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Bei Einnahme am Morgen, 4 Stunden vor einer Mahlzeit, beträgt die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration ( $t_{max}$ ) für Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistente Tabletten ca. 3 Stunden. Bei Einnahme nach einem fettreichen Frühstück war die relative Bioverfügbarkeit der Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistenten Tabletten 2- bis 4-mal so hoch wie bei Einnahme der entsprechenden Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung 30 Minuten vor einem fettreichen Frühstück.

### *Wirkung von Nahrung*

Das Vorhandensein von Nahrung hatte keine nennenswerte Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit der magensaftresistenten Tabletten.

### Verteilung

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

### Biotransformation

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine systemische Metabolisierung von Mononatriumrisedronat.

### Elimination

Etwa die Hälfte der resorbierten Dosis wird innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden, und 85 % einer intravenös angewendeten Dosis 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 Konzentration-Zeit-Kurve drei Eliminationsphasen mit einer terminalen Halbwertszeit von 480 Stunden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

#### *Patienten, die Acetylsalicylsäure/NSAR einnehmen*

Bei regelmäßigen Anwendern von Acetylsalicylsäure oder NSAR (an 3 oder mehr Tagen pro Woche) war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts bei den mit Mononatriumrisedronat behandelten Patienten ähnlich jener bei den Kontrollpatienten (siehe Abschnitt 4.5).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Toxizität bei wiederholter Gabe

In toxikologischen Studien an Ratten und Hunden wurde eine dosisabhängige Hepatotoxizität von Mononatriumrisedronat beobachtet, primär als erhöhte Leberenzyme, bei der Ratte mit histologischen Veränderungen einhergehend. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist unbekannt. Testikuläre Toxizität trat bei Ratten und Hunden bei Expositionen auf, die über der humantherapeutischen Exposition lagen. Dosisabhängige Fälle von Irritationen der oberen Atemwege wurden bei Nagetieren häufig bemerkt. Ähnliche Effekte wurden bei anderen Bisphosphonaten beobachtet. In länger dauernden Untersuchungen bei Nagetieren wurden zudem Auswirkungen auf die unteren Atemwege beobachtet, allerdings ist die klinische Relevanz dieser Beobachtungen unklar.

Die Ergebnisse einer 13-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Hunden, bei der die magensaftresistente Formulierung von Mononatriumrisedronat mit herkömmlichem Mononatriumrisedronat verglichen wurde, zeigten für beide Formulierungen ein ähnliches Toxizitätsprofil.

#### Reproduktionstoxizität

Eine Fertilitätsstudie an männlichen und weiblichen Ratten zeigte keine unerwünschten Wirkungen bei oralen Dosen von bis zu 16 mg/kg/Tag, entsprechend einer systemischen Exposition (Serum-AUC 0-24 h), die ungefähr 30-mal höher ist als bei Menschen, die eine Dosis von 30 mg/Tag erhalten. Bei höheren Dosierungen wurden bei männlichen Ratten systemische Toxizität, Hodenatrophie und verringerte Fertilität festgestellt; eine klinische Relevanz dieser Wirkungen ist jedoch unwahrscheinlich.

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. Toxizität bei den Muttertieren verhinderte die Untersuchung höherer Dosen.

Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### *Tablettenkern:*

Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (enthält Mikrokristalline Cellulose und Hochdisperses Siliciumdioxid)  
Natriumedetat (Ph.Eur.)  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)  
Stearinsäure  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

#### *Magensaftresistenter Überzug:*

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-(1:1)-Dispersion 30 % (Ph.Eur.)  
Triethylcitrat  
Talkum

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O  
Simeticon  
Polysorbat 80

## **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**

Pappfaltschachteln mit Blisterpackungen aus klarer PVC-/Aluminiumfolie.  
Blisterpackungen in Packungen mit 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 für die Beseitigung.  
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Theramex Ireland Limited  
3rd Floor, Kilmore House,  
Park Lane, Spencer Dock,  
Dublin 1  
D01 YE64  
Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

96365.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. März 2017

## **10. STAND DER INFORMATION**

November 2018

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig