



**Datum:** 27. August 2010  
**Kontakt:** Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger  
**Abteilung:** Institut Pharmakovigilanz  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207  
**E-Mail:** ulrike.rehberger@ages.at  
**Unser Zeichen:** 16c-100823-20171-A-PHV  
**Ihr Zeichen:**

**Betreff: Risedronat – hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes**

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller **Risedronat** - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

Fachinformation

4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung\*

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

\* nur sicherheitsrelevante Information

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Natrium-Risedronat oder einen der sonstigen Bestandteile.

Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft und Stillzeit.

Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min).

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nahrungsmittel, Getränke (ausgenommen Leitungswasser) und Arzneimittel mit polyvalenten Kationen (wie Calcium, Magnesium, Eisen sowie Aluminium) beeinträchtigen die Resorption von Bisphosphonaten und dürfen daher nicht gleichzeitig mit  $>$ Produkt $<$  eingenommen werden. (siehe Abschnitt 4.5).



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

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

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

Eine Hypokalzämie ist vor Einleitung der >Produkt< -Therapie zu behandeln. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels (z.B. Funktionsstörungen der Nebenschilddrüse, Hypovitaminose D) sind zu Beginn der >Produkt< -Therapie ebenfalls zu behandeln. Bei Krebspatienten, deren Behandlungsstrategie u.a. primär intravenös verabreichte Bisphosphonate umfasste, ist über eine Osteonekrose des Kiefers berichtet worden, die im Allgemeinen mit einer Zahnextraktion und/oder lokaler Infektion (einschließlich Osteomyelitis) in Zusammenhang stand. Viele dieser Patienten erhielten auch eine Chemotherapie und Corticosteroide. Eine Osteonekrose des Kiefers ist auch bei Osteoporosepatienten beobachtet worden, die mit oral verabreichten Bisphosphonaten behandelt wurden.

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

Während der Behandlung sollten diese Patienten soweit wie möglich invasive dentale Eingriffe vermeiden. Bei Patienten die während einer Bisphosphonat-Therapie eine Kieferosteonekrose entwickeln, kann eine zahnchirurgische Behandlung die Situation verschlechtern. Es sind keine Daten darüber verfügbar, ob bei Patienten, die Zahnbehandlungen benötigen, durch ein Absetzen der Bisphosphonat-Behandlung das Risiko für eine Osteonekrose des Kiefers verringert wird. Die klinische Beurteilung des behandelnden Arztes muss für den auf einer individuellen Nutzen/Risiko-Abwägung beruhenden Behandlungsplan für den einzelnen Patienten richtungsweisend sein.

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



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

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

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

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

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen beobachtet.

#### 4.8 Nebenwirkungen

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

Nebenwirkungen die in klinischen Studien der Phase III an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose berichtet wurden, die bis zu 36 Monate lang entweder Risedronat 5 mg/Tag (n=5020) oder Plazebo (n=5048) erhalten haben, und die möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Natrium-Risedronatbehandlung in Zusammenhang stehen, werden in folgenden Häufigkeitskategorien angegeben (Inzidenzen vs. Plazebo sind in Klammern angeführt): sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1,000$ ;  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10,000$ ;  $< 1/1,000$ ); sehr selten ( $< 1/10,000$ ).

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen (1,8% vs. 1,4%)

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Iritis\*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Verstopfung (5,0% vs. 4,8%), Dyspepsie (4,5% vs. 4,1%), Übelkeit (4,3% vs. 4,0%), Bauchschmerzen (3,5% vs. 3,3%), Diarrhoe (3,0% vs. 2,7%)

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





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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

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

Allgemeine Erkrankungen (nur für 75mg Tabletten)

Häufig: Akute-Phase-Reaktion mit Fieber und/oder einer Grippe-ähnlichen Erkrankung (innerhalb von 5 Tagen nach der ersten Dosis)

Untersuchungen:

Selten: abweichende Leberfunktionswerte\*

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

Laborbefunde:

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

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

Augenerkrankungen:

Iritis, Uveitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Osteonekrose des Kiefers

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

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

Erkrankungen des Immunsystems:

Anaphylaktische Reaktion

Leber- und Gallenerkrankungen:

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

#### 4.9 Überdosierung

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

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





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

\*\* nur anführen wenn zutreffend

Oben angeführte Textabschnitte stellen eine Mindestanforderung dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

