

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Etidronat 200 mg JENAPHARM® Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 200 mg Etidronsäure-Dinatrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer flache Tablette mit Facette und Bruchkerbe.

Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der manifesten postmenopausalen Osteoporose
- Verhinderung des Knochensubstanzverlustes bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose oder bei solchen, bei denen Risikofaktoren für eine Osteoporose erkennbar sind und bei denen eine Estrogen-therapie nicht angezeigt ist
- Verhinderung des Kortikosteroid-induzierten Knochensubstanzverlustes bei postmenopausalen Frauen
- Morbus Paget des Skeletts (Ostitis deformans)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Osteoporose

Die empfohlene Dosierung ist 2 Tabletten Etidronat 200 mg JENAPHARM (entsprechend 400 mg Etidronsäure-Dinatrium) pro Tag für 14 Tage, gefolgt von 500 mg Calcium für 76 Tage. Diese zyklische Gabe von Etidronat 200 mg JENAPHARM im Wechsel mit einem Calciumpräparat kann wiederholt werden.

Calciumtabletten und Etidronat 200 mg JENAPHARM sollten niemals gleichzeitig eingenommen werden.

Ein präventiver Effekt bezüglich des Auftretens neuer Wirbelkörperfrakturen wurde in kontrollierten Studien über bis zu drei Jahren Dauer bei Frauen mit manifester Osteoporose der Wirbelsäule ($\geq 2,5$ Standardabweichungen unter der maximalen Knochendichte und ≥ 2 vorangegangene Wirbelkörperfrakturen) gezeigt. Klinische Erfahrungen mit der bis zu siebenjährigen ununterbrochenen zyklischen Behandlung mit Etidronsäure-Dinatrium lassen erkennen, dass eine derartige Behandlung zum Erhalt der vertebrealen Knochenmasse führt und dem Auftreten neuer Wirbelkörperfrakturen anhaltend vorbeugt.

Darüber hinaus wurde für Etidronat 200 mg JENAPHARM nachgewiesen, dass es bei Osteoporose-gefährdeten postmenopausalen Frauen den Knochenmasseverlust verringert. Klinische Studien an Frauen kurz nach der Menopause belegen, dass zumindest über die Studiendauer von bis zu

2 Jahren ein positiver Effekt auf den Knochenmineralgehalt unter einer Behandlung mit Etidronat 200 mg JENAPHARM aufrechterhalten wird.

Etidronat 200 mg JENAPHARM ist insbesondere für solche Patientinnen geeignet, die eine Estrogen-therapie nicht anwenden können oder wollen.

Morbus Paget

Die Wirkung von Etidronsäure-Dinatrium ist dosisabhängig, daher gehen die biochemischen Veränderungen bei höherer Dosierung schneller zurück.

Die empfohlene Anfangsdosierung ist 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag für längstens 6 Monate.

Dosierungen über 10 mg/kg Körpergewicht sollten nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden.

Dosierungen größer 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag werden nicht empfohlen.

Dosierungstabelle (Richtwerte) bei Morbus Paget:

Körpergewicht (kg)	Zahl der täglich einzunehmenden Tabletten Etidronat 200 mg JENAPHARM bei der Dosierung von	
	5 mg/kg KG	10 mg/kg KG
50	1	3
60	2	3
70	2	4
80	2	4
90	2	5

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Etidronsäure-Dinatrium wird unverändert renal ausgeschieden. Es liegen keine spezifischen klinischen Erfahrungen über die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen im Wachstumsalter sind nicht geprüft.

Art der Anwendung

Bei guter Verträglichkeit sollte die gesamte Tagesdosis von Etidronat 200 mg JENAPHARM auf einmal und mit mindestens 2 Stunden Abstand zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme kann mit Wasser erfolgen. Innerhalb eines Zeitraums von 2 Stunden vor oder nach der Einnahme von Etidronat 200 mg JENAPHARM sollten auch keine Nahrungsmittel eingenommen werden, insbesondere nicht solche mit hohem Calciumgehalt wie Milch oder Milchprodukte. Dies gilt auch für Vitaminpräparate mit Mineralstoffergänzungen oder Antazida, die einen hohen Gehalt an Calcium, Eisen, Magnesium oder Aluminium besitzen.

Osteoporose

Die optimale Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung bei Osteoporose ist nicht festgelegt. Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen auf Grundlage des Nutzens und potentieller Risiken von Etidronat 200 mg JENAPHARM

für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

Morbus Paget

Dosierungen über 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag sollten für längstens 3 Monate gegeben werden.

Nach initialer Behandlung werden häufig längere beschwerdefreie Zeiträume (3 bis 12 Monate) beobachtet. Eine Wiederholungsbehandlung sollte daher frühestens nach einer Therapieunterbrechung von 3 Monaten durchgeführt werden. Die Wiederholungsbehandlung sollte nicht länger als die Erstbehandlung dauern.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- klinisch manifeste Osteomalazie
- Schwangerschaft

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Etidronsäure-Dinatrium unterdrückt den Knochenumbau und kann die Mineralisation des gebildeten Osteoids verzögern. Diese Wirkungen sind dosis- und zeitabhängig. Eine vermehrte Osteoidbildung kann sowohl an pagetoidem als auch gesundem Knochen auftreten; nach Absetzen der Therapie erfolgt eine normale Mineralisation.

Patienten mit Morbus Paget können zusätzlich verstärkte oder wiederkehrende Schmerzen an erkrankten und/oder das Einsetzen von Schmerzen an bisher asymptomatischen Knochen verspüren. Bei den meisten Patienten klingen diese Schmerzen im weiteren Verlauf der Therapie ab, sie können aber in seltenen Fällen auch über mehrere Monate anhalten.

Bei Patienten mit Morbus Paget wurde eine erhöhte Tendenz zu Frakturen beobachtet, wenn Etidronsäure-Dinatrium in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht für länger als 3 Monate verabreicht wurde. Es wird empfohlen, beim Auftreten einer Fraktur die Einnahme abzubrechen und erst nach völliger Ausheilung wieder aufzunehmen.

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrocantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb des Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leisten-schmerzen oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie-Fraktur in bildgebenden Verfahren Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls untersucht werden. Über eine schlechte Heilung dieser

Frakturen ist ebenfalls berichtet worden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Betracht gezogen werden.

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

Osteonekrose des Kiefers

Osteonekrose des Kiefers, üblicherweise im Zusammenhang mit einer Zahnextraktion und/oder einer lokalen Infektion (einschließlich Osteomyelitis), wurde bei Krebspatienten berichtet, deren Therapieregime vorwiegend intravenös verabreichte Bisphosphonate enthielten. Viele dieser Patienten erhielten auch eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Osteonekrose des Kiefers wurde auch bei Osteoporosepatienten unter oralen Bisphosphonaten berichtet.

Eine zahnärztliche Untersuchung mit geeigneten Präventionsmaßnahmen sollte einer Behandlung mit Bisphosphonaten vorangehen, wenn die Patienten entsprechende Risikofaktoren aufweisen (z. B. Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Kortikosteroide, schlechte Mundhygiene).

Während der Behandlung sollten die Patienten kieferchirurgische Eingriffe soweit möglich vermeiden. Wenn Patienten während einer Bisphosphonattherapie eine Osteonekrose entwickeln, kann ein kieferchirurgischer Eingriff zu einer Verschlechterung führen. Es stehen keine Daten zur Verfügung, die Hinweise geben, ob das Absetzen einer Bisphosphonattherapie bei Patienten, die einen kieferchirurgischen Eingriff benötigen, das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers vermindert.

Die klinische Einschätzung durch den behandelnden Arzt ist maßgebend für die

Therapieplanung bei jedem Patienten auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.

Bei der Anwendung von Bisphosphonaten wurde über Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs berichtet, und zwar hauptsächlich im Zusammenhang mit Langzeitbehandlungen. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Knochennekrose des äußeren Gehörgangs zählen die Anwendung von Steroiden und chemotherapeutischen Behandlungen und/oder lokale Risikofaktoren wie z. B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Knochennekrose des äußeren Gehörgangs sollte bei Patienten, die Bisphosphonate erhalten und mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohreninfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

Therapieüberwachung

Die Patienten sollten sich ausgewogen ernähren und insbesondere ausreichend Calcium und Vitamin D₃ zuführen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass Calcium die Absorption von Etidronsäure-Dinatrium verringert. Daher sollte eine Einnahme von Calcium innerhalb eines Zeitraums von 2 Stunden vor und nach der Einnahme von Etidronat 200 mg JENAPHARM vermieden werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder anamnestisch bekannter Neigung zur Nierensteinbildung sollten die Nierenfunktion sowie Serum- und Urincalciumspiegel regelmäßig überwacht werden.

Bei Patienten mit Morbus Paget müssen die Hydroxyprolinausscheidung sowie der Serumspiegel der alkalischen Phosphatase fortgesetzt überwacht werden.

Hinweis

Eine Tablette enthält 1,6 mmol (36,8 mg) Natrium. Dies ist bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmen) Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Von Etidronsäure-Dinatrium ist bekannt, dass es mit Calcium und anderen di- und trivalenten Kationen in Wechselwirkung tritt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Einfluss auf Untersuchungsmethoden

Die diagnostische Wertigkeit einer Skelettszintigraphie kann während oder kurz nach einer Einnahme von Etidronsäure-Dinatrium beeinträchtigt sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Etidronsäure-Dinatrium kann aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung und seiner Wirkung auf die Calciumhomöostase ein Risiko für den Fötus und/oder das Neugeborene beinhalten. Tierstudien an Ratten, die während der Organogenese und Fetalentwicklung Etidronsäure-Dinatrium erhielten, haben Störungen bei der Knochenbildung gezeigt, deren Relevanz für den Menschen nicht klar ist. In der Schwangerschaft darf Etidronat 200 mg JENAPHARM daher nicht eingenommen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Etidronsäure-Dinatrium in die Muttermilch übergeht, daher sollte eine Einnahme in der Stillzeit unterbleiben.

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

Etidronat 200 mg JENAPHARM hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Etidronsäure-Dinatrium, insbesondere nach hohen Dosen, sind Nausea und Diarrhö.

Siehe Tabelle

Systemorganklasse (MedDRA)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Agranulozytose, Leukopenie, Panzytopenie		
Psychiatrische Erkrankungen	psychische Störungen, wie z. B. Konfusion		
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesien, Kopfschmerzen, periphere Neuropathie		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Exazerbation von Asthma		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Glossitis, Perforation eines vorbestehenden peptischen Ulkus, Gastritis		

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse (MedDRA)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erythema exsudativum multiforme, Alopezie		Urtikaria, Pruritus, folliculäre und makulös/makulopapulöse Exantheme, Quincke-Ödem
Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Beinkrämpfe		Osteonekrose des Kiefers (siehe Abschnitt 4.4); erhöhte Tendenz zu Frakturen bei kontinuierlicher, hoher Dosierung, wie sie bei Patienten mit Morbus Paget be- nutzt wird (siehe Abschnitt 4.4)

Nach Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet (Häufigkeit selten: ≥ 1/10.000, < 1/1.000): Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Klinische Erfahrungen mit Fällen akuter Überdosierung von Etidronsäure-Dinatrium sind extrem begrenzt. Eine Abnahme des Serumcalciums kann nach einer erheblichen Überdosierung bei einigen Patienten erwartet werden. Anzeichen und Symptome einer Hypokalzämie können bei einigen dieser Patienten ebenfalls auftreten. Bei einigen Patienten kann es zu Erbrechen, Nausea oder Diarrhö kommen. Patienten mit bereits vorbestehenden Läsionen der Magenschleimhaut können eine Ulzeration erleiden. Chronische Einnahme zu hoher Dosen kann zu Mineralisationsstörungen führen.

Eine Magenspülung kann nicht absorbierten Arzneistoff entfernen. Von Standardverfahren zur Behandlung einer Hypokalzämie inklusive intravenöser Gabe von Calcium ist anzunehmen, dass sie zur Wiederherstellung physiologischer Mengen ionisierten Calciums führen und die Anzeichen und Symptome einer Hypokalzämie verringern helfen. Ein solches Vorgehen hat sich als wirksam erwiesen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate,
ATC-Code: M05BA

Etidronsäure-Dinatrium ist ein Bisphosphonat, ein Abkömmling des natürlich vor-

kommenden Pyrophosphats, welches den Knochenstoffwechsel beeinflusst. Es kann durch Chemisorption an Calciumphosphatoberflächen die Bildung, das Wachstum wie auch die Auflösung der Hydroxylapatit-Kristalle und ihrer amorphen Vorgängersubstanzen verhindern. Der hauptsächliche pharmakologische Effekt beruht auf der Hemmung der Knochenresorption und der Suppression des Knochenumbaus, welcher bei Frauen mit Osteoporose zu einer Stabilisierung oder Zunahme der Knochenmasse führt.

Niedrige Dosen hemmen überwiegend Resorptionsvorgänge, während höhere Dosen auch den Knochenanbau blockieren.

Beim Morbus Paget wurde die klinische Wirksamkeit der Substanz hauptsächlich an Patienten mit extensiver (polyostotischer) Erkrankung, mit Schmerzen und beträchtlicher Erhöhung des Serumspiegels der alkalischen Phosphatase sowie Urin-Ekretion von Hydroxyprolin, manchmal begleitet von Anzeichen eines ausgeprägten Skelettumbaus, nachgewiesen.

In Osteoporosestudien wurde bei keiner der Patientinnen, die ununterbrochen über bis zu 7 Jahre eine intermittierende zyklische Therapie mit Etidronsäure-Dinatrium erhalten hatten, eine generalisierte histomorphometrisch oder klinisch gesicherte Osteomalazie beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ungefähr 3% einer oral verabreichten Dosis werden resorbiert (Bereich 2 bis 10%). Die Hälfte der resorbierten Dosis wird innerhalb der ersten 24 Stunden über die Niere ausgeschieden. Die restliche Menge verteilt sich auf Knochenkompartimente, aus denen sie langsam wieder freigesetzt wird. Die Halbwertszeit im Knochen beträgt 2 bis 10 Wochen.

Natriumetidronat wird im Körper nicht metabolisiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenes Potenzial

In einer 2-Jahres-Studie an Ratten wurden keine Hinweise auf kanzerogene Effekte gefunden.

Mutagenes Potenzial

Mehrere Mutagenitätsuntersuchungen *in-vitro* und *in-vivo* erbrachten negative Ergeb-

nisse und belegen die Abwesenheit eines mutagenen Potenzials für Etidronsäure-Dinatrium.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Bei Versuchstieren wurden bei höheren Dosen chronische interstitielle Nephritis und akute und/oder chronische tubuläre Nephrose beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Maisstärke
- Mikrokristalline Cellulose
- Povidon
- Talkum
- Macrogol 20 000
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit PE-Schraubverschluss

Packung mit 28 Tabletten
Packung mit 60 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15
06796 Brehna
Tel.: 034954/247-0
Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000418.00.00

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

04. Juli 2002

10. STAND DER INFORMATION

08.2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt