

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alendronsäure - 1 A Pharma 70 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 70 mg Alendronsäure (als Natriumalendronat [Ph.Eur.]).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „ALN 70“ auf einer Seite und ca. 10 mm Durchmesser.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alendronsäure - 1 A Pharma ist indiziert zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bei Erwachsenen. Alendronat reduziert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt eine 70 mg-Tablette 1-mal wöchentlich.

Die optimale Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung bei Osteoporose ist nicht festgelegt. Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen auf Grundlage des Nutzens und potenzieller Risiken von Alendronsäure - 1 A Pharma für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

Die Patienten sollten ergänzend Calcium und Vitamin D erhalten, wenn die Versorgung mit der Nahrung nicht ausreichend ist (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

In klinischen Studien bestand kein altersbedingter Unterschied im Hinblick auf das Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofil von Alendronat. Deshalb ist bei älteren Patienten eine Dosisanpassung nicht notwendig.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Kreatinin-clearance von mehr als 35 ml/min ist eine Dosisanpassung nicht notwendig. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-clearance von weniger als 35 ml/min wird Alendronat wegen fehlender Erfahrungen nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Alendronat wird nicht zur Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Erkrankungen im Zusammenhang mit Osteoporose im Kindesalter zur Verfügung stehen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Alendronsäure - 1 A Pharma wurde nicht bei der Behandlung der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose untersucht.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Hinweise, um eine ausreichende Resorption von Alendronat zu gewährleisten

Alendronsäure - 1 A Pharma muss morgens direkt nach dem Aufstehen auf nüchternen Magen eingenommen werden. Die Filmtablette darf nur mit Leitungswasser mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit, dem ersten Getränk oder der Einnahme anderer Arzneimittel für diesen Tag eingenommen werden. Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrungsmittel und einige Arzneimittel können möglicherweise die Resorption von Alendronat verringern (siehe Abschnitt 4.5).

Hinweise, um den Transport in den Magen zu erleichtern und dadurch das Risiko lokaler oder ösophagealer Reizungen/Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4)

- Alendronsäure - 1 A Pharma soll nur morgens nach dem ersten Aufstehen mit einem ganzen Glas Wasser (mindestens 200 ml) eingenommen werden.
- Alendronsäure - 1 A Pharma ist im Ganzen zu schlucken. Die Patienten sollen die Filmtabletten wegen des Risikos einer oropharyngealen Ulzeration weder zerkauen, lutschen noch im Mund zergehen lassen.
- Die Patienten sollen sich nicht hinlegen bis nach der ersten Nahrungsaufnahme des Tages, die frühestens 30 Minuten nach der Tabletteneinnahme erfolgen darf.
- In den 30 Minuten nach Einnahme von Alendronsäure - 1 A Pharma sollen sich die Patienten nicht hinlegen.
- Alendronsäure - 1 A Pharma soll nicht vor dem Schlafengehen oder morgens vor dem Aufstehen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Anomalien des Ösophagus und andere Faktoren, die die Ösophagusentleerung verzögern, wie Strikturen oder Achalasie
- Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten zu stehen oder aufrecht zu sitzen
- Hypokalzämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt

Alendronat kann lokale Reizungen der Schleimhäute im oberen Gastrointestinaltrakt verursachen. Wegen des Risikos einer Verschlechterung der Grunderkrankung ist bei der Anwendung von Alendronat bei Patienten mit aktiven Erkrankungen im oberen Gastrointestinaltrakt wie Dysphagie, Ösophaguserkrankung, Gastritis, Duodenitis oder Ulzera sowie mit einer kürzlichen (im letzten Jahr) schweren gastrointestinalen Erkrankung wie Magenulkus, aktiver gastrointestinaler Blutung oder einem chirurgischen Eingriff im oberen Gastrointestinaltrakt außer Pyloroplastik Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus sollte der Arzt den Nutzen und die möglichen Risiken von Alendronat jeweils individuell abwägen.

Bei mit Alendronat behandelten Patienten wurden Nebenwirkungen am Ösophagus (teilweise schwer und eine stationäre Behandlung erforderlich) wie Ösophagitis, Ösophagusulzera oder Ösophaguserosionen, in seltenen Fällen gefolgt von einer Ösophagusstriktur, berichtet. Der Arzt sollte daher aufmerksam auf alle Anzeichen oder Symptome einer möglichen Reaktion am Ösophagus achten. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Alendronat bei Symptomen einer Ösophagusreizung wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken, retrosternalen Schmerzen oder neu aufgetretenem oder sich verschlimmerndem Sodbrennen abzusetzen und den Arzt aufzusuchen.

Das Risiko schwerer Nebenwirkungen am Ösophagus ist offenbar höher bei Patienten, die Alendronat nicht korrekt einnehmen und/oder es nach Auftreten von Symptomen einer Ösophagusreizung weiter einnehmen. Es ist sehr wichtig, dass alle Dosierungsanweisungen weitergegeben und vom Patienten verstanden werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass das Risiko ösophagealer Probleme ansteigen kann, wenn sie diese Anweisungen nicht einhalten.

Während in groß angelegten klinischen Studien kein erhöhtes Risiko beobachtet wurde, wurden nach der Markteinführung seltene Fälle von Magen- und Duodenalulzera berichtet, von denen einige schwer waren und mit Komplikationen einhergingen.

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.

Bei der Beurteilung des individuellen Risikos für die Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers sollten folgende Risikofaktoren beachtet werden:

- Potenz des Bisphosphonats (am höchsten für Zoledronsäure), Art der Anwendung (siehe oben) und kumulative Dosis
- Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Kortikosteroide, Angiogenese-Inhibitoren, Rauchen
- Zahnerkrankungen in der Krankengeschichte, schlechte Mundhygiene, Parodontitis, invasive zahnärztliche Eingriffe und schlecht angepasster Zahnersatz.

Bei Patienten mit einer schlechten Zahngesundheit sollte eine zahnärztliche Untersuchung mit geeigneten Präventionsmaßnahmen vor einer Behandlung mit Bisphosphonaten in Betracht gezogen werden.

Während der Behandlung sollten diese 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.

Während einer Bisphosphonat-Behandlung sollten alle Patienten zu einer guten Mundhygiene sowie zu regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen beim Zahnarzt angehalten werden und sie sollten über alle oralen Symptome wie bewegliche Zähne, Schmerzen oder Schwellungen berichten.

Knochennekrose des äußeren Gehörgangs

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

Muskuloskelettale Schmerzen

Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen wurden bei Patienten unter Therapie mit Bisphosphonaten berichtet. Nach Markteinführung waren diese Symptome selten schwerwiegend und/oder mit Einschränkungen der Beweglichkeit verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Der Zeitpunkt des Auftretens dieser Symptome variierte von einem Tag bis zu mehreren Monaten nach Therapiebeginn. Bei den meisten Patienten gingen die Beschwerden nach dem Absetzen der Therapie zurück. Bei einem Teil der Patienten traten die Symptome erneut auf, wenn die Therapie mit demselben oder einem anderen Bisphosphonat wieder aufgenommen wurde.

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leistenschmerzen oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie Fraktur in bildgebenden Verfahren Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls untersucht werden. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen ist ebenfalls berichtet worden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Betracht gezogen werden. Während einer Behandlung mit Bisphosphonaten sollte den Patienten geraten werden, über jegliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Hautreaktionen

Nach Markteinführung wurde selten über schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet.

Versäumte Einnahme

Die Patienten sollten angewiesen werden, dass sie beim Versäumnis der Einnahme einer Dosis von Alendronsäure - 1 A Pharma die Filmtablette am nächsten Morgen einnehmen sollen, nachdem sie ihr Versäumnis bemerkt haben. Sie

sollen keine zwei Filmtabletten am selben Tag einnehmen, sondern die Einnahme von einer Filmtablette pro Woche planmäßig am dafür vorgesehenen Wochentag weiterführen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Alendronat wird für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatininclearance von weniger als 35 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Knochen- und Mineralstoffwechsel

Andere mögliche Ursachen einer Osteoporose neben Östrogenmangel und Alter sollten berücksichtigt werden.

Eine bestehende Hypokalzämie muss ausgeglichen werden, bevor die Therapie mit Alendronat begonnen wird (siehe Abschnitt 4.3). Andere Erkrankungen, die den Mineralstoffwechsel beeinträchtigen (wie Vitamin-D-Mangel und Hypoparathyreoidismus), sollten vor Behandlungsbeginn mit Alendronat ebenfalls adäquat behandelt werden. Bei Patienten mit solchen Erkrankungen sollten unter der Therapie mit Alendronat das Serum-Calcium sowie Symptome einer Hypokalzämie überwacht werden.

Wegen der positiven Auswirkungen von Alendronat auf die Zunahme der Knochenmineralisation kann es zu Abnahmen von Serum-Calcium und -Phosphat kommen, insbesondere bei Patienten unter Glukokortikoidbehandlung, bei denen die Calciumresorption vermindert sein kann. Diese Abnahmen sind gewöhnlich gering und asymptomatisch. In seltenen Fällen wurde jedoch von einer symptomatischen Hypokalzämie berichtet, die gelegentlich schwer war und häufig bei Patienten mit prädisponierenden Erkrankungen auftrat (z. B. Hypoparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel und Calciummalabsorption).

Eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D muss daher bei Patienten unter einer Glukokortikoid-Therapie unbedingt sichergestellt werden.

Alendronsäure - 1 A Pharma enthält Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme können Nahrungsmittel und Getränke (einschließlich Mineralwasser), Calciumpräparate, Antazida und einige orale Arzneimittel die Resorption von Alendronat beeinträchtigen. Die Patienten müssen daher nach der Einnahme von Alendronat mindestens 30 Minuten warten, bis sie andere orale Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Andere klinisch signifikante Arzneimittelwechselwirkungen sind nicht zu erwarten. In klinischen Studien erhielt eine Reihe von Patientinnen zusammen mit Alendronat Östrogen (intravaginal, transdermal oder oral). Mit der kombinierten Anwendung in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse wurden bei diesen Patientinnen nicht beobachtet.

Da die Anwendung von NSAR mit gastrointestinalen Irritationen einhergehen kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Alendronat Vorsicht geboten.

Spezifische Interaktionsstudien wurden mit Alendronat nicht durchgeführt. Es wurde aber in klinischen Studien zusammen mit einer Reihe anderer häufig verschriebener Arzneimittel verwendet, ohne dass klinisch relevante Wechselwirkungen auftraten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine bzw. nur wenige Daten zur Anwendung von Alendronat bei schwangeren Frauen vor. In Tierstudien zeigte sich eine Reproduktionstoxizität. Alendronat, das an trächtige Ratten verabreicht wurde, verursachte Dystokie, die mit einer Hypokalzämie in Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 5.3). Alendronat sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alendronat bzw. dessen Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Eine Gefährdung des Neugeborenen/Säuglings kann nicht ausgeschlossen werden. Alendronat sollte nicht während der Stillzeit eingenommen werden.

Fertilität

Bisphosphonate werden in die Knochenmatrix eingebaut, aus der sie dann allmählich über einen Zeitraum von Jahren freigesetzt werden. Die Menge an Bisphosphonat, die beim Erwachsenen in die Knochen eingebaut wird, und damit die Menge, die für die Freisetzung zurück in den systemischen Kreislauf zur Verfügung steht, hängt direkt von der Dosis und Dauer der Bisphosphonat-Anwendung ab (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten zur Gefährdung des Feten beim Menschen vor. Allerdings besteht theoretisch ein Risiko für eine fetale Schädigung, insbesondere des Skelettsystems, wenn eine Frau nach Beendigung einer Bisphosphonat-Therapie schwanger wird. Der Einfluss von verschiedenen Faktoren, wie z. B. des Zeitraums zwischen Therapieende und Empfängnis, der Anwendung eines bestimmten Bisphosphonats und der Art der Anwendung (i. v. oder oral), auf das Risiko wurde nicht untersucht.

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

Alendronat hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch wurden bestimmte Nebenwirkungen unter Alendronat berichtet, welche die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen einiger Patienten beeinträchtigen können. Die Reaktion auf Alendronat kann individuell verschieden ausfallen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer Ein-Jahres-Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose waren die globalen Sicherheitsprofile für Alendronat einmal wöchentlich Tabletten (n=519) und Alendronat 10 mg täglich (n=370) vergleichbar.

In zwei Drei-Jahres-Studien mit fast identischem Design bei postmenopausalen Frauen (Alendronat 10 mg: n=196; Placebo: n=397) waren das generelle Verträglichkeitsprofil für 10 mg Alendronat täglich und Placebo vergleichbar.

Im Folgenden sind die von den Prüfarzten als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit dem Arzneimittel in Kausalzusammenhang stehenden Nebenwirkungen aufgeführt (siehe Tabelle), sofern sie entweder in der Ein-Jahres-Studie bei $\geq 1\%$ der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftraten, oder in den Drei-Jahres-Studien bei $\geq 1\%$ der Patienten auftraten, die mit 10 mg Alendronat täglich behandelt wurden und bei denen die Inzidenz dieser Nebenwirkungen höher war als unter Placebo.

	Ein-Jahres-Studie		Drei-Jahres-Studien	
	Alendronat einmal wöchentlich 70 mg (n=519) %	Alendronat 10 mg täglich (n=370) %	Alendronat 10 mg täglich (n=196) %	Placebo (n=397) %
Gastrointestinal				
Bauchschmerzen	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
saures Aufstoßen	1,9	2,4	2,0	4,3
Übelkeit	1,9	2,4	3,6	4,0
aufgetriebenes Abdomen	1,0	1,4	1,0	0,8
Obstipation	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarrhö	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysphagie	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulenz	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
Magenulkus	0,0	1,1	0,0	0,0
Ösophagusulkus	0,0	0,0	1,5	0,0
Muskeln/Skelett				
muskuloskelettaler (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-)Schmerz				
Muskelkrämpfe	2,9 0,2	3,2 1,1	4,1 0,0	2,5 1,0
Neurologisch				
Kopfschmerzen	0,4	0,3	2,6	1,5

Folgende Nebenwirkungen wurden ebenfalls in klinischen Studien und/oder nach der Markteinführung berichtet:

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: symptomatische Hypokalzämie, im Allgemeinen im Zusammenhang mit prädisponierenden Erkrankungen[§]

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel[†]

Gelegentlich: Dysgeusie[†]

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Augenentzündungen (Uveitis, Skleritis, Episkleritis)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Vertigo[†]

Sehr selten: Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Dyspepsie, Obstipation, Diarrhö, Flatulenz, Ösophagusulzera*, Dysphagie*, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis*, Ösophaguserosionen*, Meläna[†]

Selten: Ösophagusstriktur*, oropharyngeale Ulzeration*, Perforationen, Ulzera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt (PUBs)[§]

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Alopezie[†], Pruritus[†]

Gelegentlich: Hautausschlag, Erythem

Selten: Ausschlag mit Photosensitivität, schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse[‡]

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig: muskuloskelettale (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-)Schmerzen, manchmal auch stark^{†§}

Häufig: Gelenkschwellungen[†]

Selten: Osteonekrose des Kiefers^{‡§}, atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)[⊥]

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie[†], peripheres Ödem[†]

Gelegentlich: vorübergehende Symptome einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), üblicherweise bei Therapiebeginn[†]

[§] Siehe Abschnitt 4.4

[†] Die Häufigkeit in klinischen Studien war in Verum- und Plazebogruppe ähnlich.

^{*} Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4

[‡] Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung beobachtet. Die Häufigkeit „selten“ wurde auf Grundlage relevanter klinischer Studien geschätzt.

[⊥] Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung beobachtet.

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

Symptome

Bei einer oralen Überdosierung können Hypokalzämie, Hypophosphatämie und Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt wie Magenverstimmung, Sodbrennen, Ösophagitis, Gastritis oder Ulkus auftreten.

Behandlung

Spezifische Informationen im Hinblick auf eine Überdosierung mit Alendronat liegen nicht vor. Zum Binden von Alendronat sollten Milch oder Antazida gegeben werden. Wegen des Risikos einer Ösophagusreizung sollte kein Erbrechen induziert werden und der Patient sollte in aufrechter Position bleiben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation, Bisphosphonate
ATC-Code: M05BA04

Wirkmechanismus

Der arzneilich wirksame Bestandteil in Alendronsäure - 1 A Pharma, Natriumalendronat (Ph.Eur.), ist ein Bisphosphonat, das die osteoklastische Knochenresorption ohne direkten Effekt auf die Knochenbildung hemmt. Präklinische Studien wiesen nach, dass sich Alendronat vorzugsweise an Stellen mit aktiver Resorption konzentriert. Die Osteoklastenaktivität wird gehemmt, während die Bildung und Bindung der Osteoklasten nicht beeinträchtigt wird. Unter der Behandlung mit Alendronat gebildeter Knochen ist von normaler Qualität.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Osteoporose wird definiert als Knochenmineraldichte (BMD) an Wirbelsäule oder Hüfte, die 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert für eine normale, gesunde Bevölkerung liegt, oder als vorliegende pathologische Fraktur unabhängig von der Knochenmineraldichte.

Die therapeutische Gleichwertigkeit von Alendronat einmal wöchentlich Tabletten (n=519) und Alendronat 10 mg täglich (n=370) wurde in einer einjährigen Multizenterstudie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose gezeigt. Die Anstiege über die Ausgangswerte der BMD an der Lendenwirbelsäule betragen nach einem Jahr im Mittel 5,1 % (95 %-Konfidenzintervall: 4,8, 5,4 %) in der Gruppe mit 70 mg einmal wöchentlich und 5,4 % (95 %-Konfidenzintervall: 5,0, 5,8 %) in der Gruppe mit 10 mg einmal täglich. Die mittleren BMD-Zunahmen betragen 2,3 % bzw. 2,9 % am Femurhals und 2,9 % bzw. 3,1 % an der gesamten Hüfte für mit der 70-mg-Tablette bzw. die mit 10 mg täglich behandelten Patientengruppen. Die zwei Behandlungsgruppen waren auch hinsichtlich der BMD-Zunahmen an anderen Skelettstellen vergleichbar.

Die Wirkungen von Alendronat auf die BMD und Frakturinzidenz bei postmenopausalen Frauen wurden in zwei ersten Wirksamkeitsstudien mit identischem Design (n=994) und im Fracture Intervention Trial (FIT: n=6.459) untersucht.

In den ersten Wirksamkeitsstudien stieg die BMD unter 10 mg Alendronat täglich gegenüber Placebo nach 3 Jahren um 8,8 %, 5,9 % und 7,8 % in Wirbelsäule, Femurhals beziehungsweise Trochanter an. Die Gesamtkörper-BMD nahm

ebenfalls signifikant zu. Bei den mit Alendronat behandelten Patientinnen war der Anteil mit einer oder mehreren Wirbelfrakturen um 48 % geringer (Alendronat 3,2 % versus Placebo 6,2 %). In den beiden Zwei-Jahres-Extensionen dieser Studien nahm die BMD in der Wirbelsäule und im Trochanter weiter zu. Außerdem blieb die BMD im Femurhals und im gesamten Körper erhalten.

Die FIT-Studie umfasste zwei placebokontrollierte Studien mit täglicher Einnahme von Alendronat (5 mg täglich für zwei Jahre und danach 10 mg täglich für ein oder zwei weitere Jahre).

FIT 1: Drei-Jahres-Studie bei 2.027 Patientinnen mit mindestens einer vorbestehenden Wirbelfraktur (Kompressionsfraktur). In dieser Studie senkte die tägliche Behandlung mit Alendronat die Inzidenz von ≥ 1 neuen Wirbelfraktur um 47 % (Alendronat 7,9 % versus Placebo 15,0 %). Zudem wurde eine statistisch signifikante Abnahme der Inzidenz von Hüftfrakturen festgestellt (1,1 % versus 2,2 %, Abnahme um 51 %).

FIT 2: Vier-Jahres-Studie bei 4.432 Patientinnen mit geringer Knochenmasse, aber ohne vorbestehende Wirbelfraktur. In dieser Studie wurde in einer Analyse der Subgruppe der osteoporotischen Frauen (37 % der Gesamtpopulation, die die oben angegebene Definition der Osteoporose erfüllten) ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von Hüftfrakturen (Alendronat 1,0 % versus Placebo 2,2 %, Abnahme um 56 %) und in der Inzidenz von ≥ 1 Wirbelfraktur (2,9 % versus 5,8 %, Abnahme um 50 %) festgestellt.

Laborwerte

In klinischen Studien wurden asymptomatische, leichte und vorübergehende Abnahmen des Serum-Calciums und -Phosphats bei ca. 18 % bzw. 10 % der Patienten beobachtet, die Alendronat 10 mg/Tag einnahmen, gegenüber ca. 12 % und 3 % derjenigen, die Placebo einnahmen. Dennoch traten Abnahmen des Serum-Calciums bis < 8 mg/dl (2,0 mmol/l) und des Serum-Phosphats bis $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) in beiden Behandlungsgruppen mit ähnlicher Häufigkeit auf.

Kinder und Jugendliche

Alendronat wurde bei einer kleinen Anzahl von Patienten unter 18 Jahren mit Osteogenesis imperfecta untersucht. Die Ergebnisse reichen nicht aus, um die Anwendung von Alendronat bei pädiatrischen Patienten mit Osteogenesis imperfecta zu empfehlen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bezogen auf eine intravenöse Referenzdosis betrug die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Alendronat bei Frauen 0,64 % für Dosen von 5-70 mg nach Nahrungskarenz über Nacht und zwei Stunden vor Aufnahme eines standardisierten Frühstückes. Die Bioverfügbarkeit nahm auf etwa 0,46 % und 0,39 % ab, wenn Alendronat eine Stunde oder eine halbe Stunde vor einem standardisierten Frühstück eingenommen wurde. In Osteoporosestudien war Alendronat wirksam, wenn es mindestens 30 Minuten vor dem ersten Essen oder Getränk am Tag eingenommen wurde. Die Bioverfügbarkeit war minimal, wenn Alendronat zusammen mit einem standardisierten Frühstück oder bis zu 2 Stunden danach eingenommen wurde. Die Einnahme von Alendronat zusammen mit Kaffee oder Orangensaft reduzierte die Bioverfügbarkeit um etwa 60 %. Bei Gesunden führte orales Prednisolon (3-mal täglich 20 mg für 5 Tage) zu keiner klinisch bedeutsamen Änderung der oralen Bioverfügbarkeit von Alendronat (mittlere Zunahme um 20-44 %).

Verteilung

Studien bei Ratten zeigten, dass sich Alendronat nach intravenöser Verabreichung von 1 mg/kg zunächst in die Weichteilgewebe verteilt, danach jedoch schnell in das Skelett umverteilt oder mit dem Urin ausgeschieden wird. Das mittlere steady-state-Verteilungsvolumen beträgt - den Knochen ausgenommen - mindestens 28 Liter beim Menschen. Die Plasmakonzentrationen des Wirkstoffes nach therapeutischen oralen Dosen sind für einen analytischen Nachweis zu niedrig (< 5 ng/ml). Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt etwa 78 %.

Biotransformation

Weder bei Tieren noch beim Menschen gibt es Hinweise auf eine Metabolisierung von Alendronat.

Elimination

Nach einer intravenösen Einzeldosis von ^{14}C -Alendronat wurden etwa 50 % der radioaktiv markierten Substanz innerhalb von 72 Stunden im Urin ausgeschieden und wenig oder keine Radioaktivität wurde in den Faeces wiedergefunden. Nach einer intravenösen Einzeldosis von 10 mg betrug die renale Clearance von Alendronat 71 ml/min und die systemische Clearance überschritt nicht 200 ml/min. Die Plasmakonzentrationen fielen um mehr als 95 % innerhalb von 6 Stunden nach intravenöser Verabreichung. Die terminale Halbwertszeit beim Menschen wird unter Berücksichtigung der Freisetzung von Alendronat aus dem Skelett auf über zehn Jahre geschätzt. Alendronat wird bei

Ratten nicht über das saure oder basische Transportsystem der Nieren ausgeschieden, und daher wird nicht angenommen, dass es beim Menschen die Ausscheidung anderer Arzneimittel über diese Systeme beeinflusst.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Präklinische Studien haben gezeigt, dass der nicht im Knochen abgelagerte Anteil des Wirkstoffes schnell über den Urin ausgeschieden wird. Es wurden keine Hinweise auf eine Sättigung der Aufnahmefähigkeit des Knochens nach Langzeitdosierung von kumulativen intravenösen Dosen bis zu 35 mg/kg bei Tieren gefunden. Obwohl keine klinischen Daten darüber vorliegen, ist dennoch damit zu rechnen, dass die renale Elimination von Alendronat wie bei Tieren auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert sein wird. Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine etwas erhöhte Kumulation von Alendronat im Knochen zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien an trächtigen Ratten zeigten, dass die Behandlung mit Alendronat mit einer durch eine Hypokalzämie bedingten Dystokie bei der Geburt einherging. In Studien, in denen Ratten hohe Dosen erhielten, war die Inzidenz unvollständiger Knochenbildung bei den Feten häufiger. Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- mikrokristalline Cellulose
- Croscarmellose-Natrium
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Carrageen
- Macrogol 8000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in OPA-Aluminium-PVC/Aluminiumblister verpackt, die sich in einem Umkarton befinden.

Packungsgrößen:

4, 8, 12, 16, 20 und 24 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@1apharma.com



8. ZULASSUNGSNUMMER

68318.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung

9. Dezember 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

9. Oktober 2015

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig