

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alendronsäure AbZ 70 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 70 mg Alendronsäure (als Natriumalendronat-Trihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
136 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis gebrochen weiß, ovale Tabletten mit der Prägung „AN 70“ auf einer Seite und „Arrow-Logo“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose.
Alendronat reduziert das Risiko von Wirbelkörper- und Hüftfrakturen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt eine 70 mg-Tablette einmal 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 für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

Art der Anwendung

Hinweise, um eine ausreichende Resorption von Alendronat zu ermöglichen
Alendronsäure AbZ muss mindestens 30 Minuten vor dem ersten Essen, Getränk oder Einnehmen von Arzneimitteln für den Tag und nur mit Leitungswasser eingenommen werden. Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrungsmittel und manche Arzneimittel können möglicherweise die Resorption von Alendronat beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Hinweise, um den Transport in den Magen zu erleichtern und somit die Möglichkeit für lokale und ösophageale Reizungen/Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4)

- **Alendronsäure AbZ** soll nur nach dem ersten täglichen Aufstehen mit einem vollen Glas Wasser (mindestens 200 ml) geschluckt werden;
- Die Patienten sollen **Alendronsäure AbZ** nur als Ganzes schlucken. Die Patienten sollen die Tablette nicht zerdrücken, kauen oder in ihrem Mund zergehen lassen, da eine Möglichkeit für oropharyngeale Ulzera besteht;
- Die Patienten sollen sich nicht hinlegen bis nach ihrer ersten Nahrungsaufnahme des Tages, die frühestens 30 Minuten

nach Einnahme der Tablette erfolgen soll;

- Die Patienten sollen sich mindestens 30 Minuten nach Einnahme von **Alendronsäure AbZ** nicht hinlegen;
- **Alendronsäure AbZ** soll nicht vor dem Schlafengehen oder vor dem ersten täglichen Aufstehen eingenommen werden.

Die Patienten sollten zusätzlich Calcium und Vitamin D erhalten, sofern die Versorgung über die Nahrung nicht ausreichend ist (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei älteren Patienten

In klinischen Studien gab es keinen altersabhängigen Unterschied bei dem Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofil von Alendronat. Daher ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Anwendung bei Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit einer GFR größer als 35 ml/min ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Alendronat wird für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer GFR von weniger als 35 ml/min aufgrund mangelnder Erfahrung nicht empfohlen.

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 AbZ wurde nicht bei der Behandlung der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

- Anomalien des Ösophagus und andere Faktoren, welche die ösophageale Entleerung verzögern, wie Strikturen oder Achalasie;
- Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten aufrecht zu stehen oder zu sitzen;
- Überempfindlichkeit gegen Alendronat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Hypocalcämie;
- Siehe auch Abschnitt 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alendronat kann lokale Irritationen an den Schleimhäuten des oberen Gastrointestinaltraktes verursachen. Aufgrund der möglichen Verschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung sollte Alendronat bei Patienten mit aktiven gastrointestinalen Erkrankungen, wie Dysphagie, Erkrankungen des Ösophagus, Gastritis, Duodenitis, Ulzera oder mit kürzlich aufgetretenen schweren gastrointestinalen Erkrankungen (innerhalb des letzten Jahres) wie z.B. peptisches Ulkus, aktive gastrointestinale Blutungen oder chirurgische Eingriffe im oberen Gastrointestinaltrakt außer Pyloroplastik, nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus sollte der verordnende Arzt den Nutzen und die möglichen Risiken von Alendronat jeweils individuell abwägen.

Ösophageale Reaktionen, wie Ösophagitis, ösophageale Ulzera und ösophageale Erosionen, in seltenen Fällen gefolgt von Ösophagusstriktur, wurden bei Patienten unter der Einnahme von Alendronat berichtet (teilweise waren diese schwerwiegend und erforderten eine Krankenhauseinweisung). Ärzte sollten deshalb aufmerksam auf alle Anzeichen und Symptome achten, die auf mögliche ösophageale Reaktionen hinweisen, und die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, beim Auftreten von Symptomen ösophagealer Irritation wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken oder retrosternale Schmerzen, neues oder sich verschlimmerndes Sodbrennen das Arzneimittel abzusetzen und ärztliche Beratung einzuholen.

Das Risiko schwerer ösophagealer Nebenwirkungen scheint bei Patienten erhöht zu sein, die das Arzneimittel nicht korrekt einnehmen und/oder es nach dem Auftreten von Symptomen, die auf eine ösophageale Irritation hinweisen, weiter einnehmen. Es ist sehr wichtig, dass alle Anwendungsanweisungen weitergegeben und vom Patienten verstanden werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sollen darüber informiert werden, dass das Risiko ösophagealer Probleme erhöht sein kann, wenn sie diese Anweisungen nicht einhalten.

Während in groß angelegten klinischen Studien kein erhöhtes Risiko festgestellt wurde, wurden selten (nach Markteinführung) Magen- und Duodenalulzera, manche schwerwiegend und mit Komplikationen, berichtet.

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 Zoledronat), Art der Anwendung (siehe oben) und kumulative Dosis;
- Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Kortikosteroide, 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 Bisphosphonat-Therapie eine Osteonekrose des Kiefers entwickeln, kann ein kieferchirurgischer Eingriff zu einer Verschlechterung führen. Es stehen keine Daten zur Verfügung, die Hinweise geben, ob

das Absetzen einer Bisphosphonat-Therapie bei Patienten, die einen kieferchirurgischen Eingriff benötigen, das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers vermindert. Klinische Beurteilungen des behandelnden Arztes sollten dem Behandlungsplan eines jeden Patienten, basierend auf einer individuellen Risiko-Nutzen-Analyse, zugrunde liegen.

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

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.

Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen wurden bei Patienten unter Therapie mit Bisphosphonaten berichtet. Seit Markteinführung sind diese Symptome selten schwerwiegend gewesen 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 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 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 Leisten-schmerzen zu berichten, und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Seit Markteinführung gibt es vereinzelt Berichte über schwere Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermaler Nekrolyse.

Die Patienten sollten angewiesen werden, dass sie beim Versäumnis der Einnahme einer Tablette **Alendronsäure AbZ** die Tablette am nächsten Morgen einnehmen sollen, nachdem sie ihr Versäumnis bemerkt haben. Sie sollen keine zwei Tabletten am selben Tag einnehmen, sondern die Einnahme von einer Tablette pro Woche planmäßig am dafür vorgesehenen Wochentag weiterführen.

Alendronat wird für Patienten mit Niereninsuffizienz mit einer GFR unter 35 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Andere mögliche Ursachen einer Osteoporose neben Östrogen-Mangel und Alter sollten berücksichtigt werden.

Eine bestehende Hypocalcämie 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 ebenfalls adäquat behandelt werden. Bei Patienten mit o. g. Erkrankungen sollten unter der Therapie mit **Alendronsäure AbZ** das Serum-Calcium sowie Symptome einer Hypocalcämie überwacht werden.

Aufgrund der Stimulation der Knochenmineralisation durch Alendronat können Abnahmen des Serum-Calciums und -Phosphats auftreten, insbesondere bei Patienten unter Glukokortikoidbehandlung, bei denen die Calciumresorption vermindert sein kann. Diese Veränderungen sind üblicherweise gering und asymptomatisch. Jedoch wurden selten Fälle symptomatischer Hypocalcämie berichtet, manche auch schwer, die oft bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Faktoren auftraten (z. B. Hypoparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel und Calcium-Malabsorption).

Eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D ist bei Patienten unter Glukokortikoiden besonders wichtig.

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nahrungsmittel und Getränke (einschließlich Mineralwasser), Calcium-Ergänzungsmittel, Antacida und einige orale Arzneimittel kön-

nen die Resorption von Alendronat beeinträchtigen, wenn sie zur gleichen Zeit eingenommen werden. Daher sollten die Patienten nach der Einnahme des Arzneimittels mindestens 30 Minuten warten, bevor sie andere Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Andere klinisch relevante Wechselwirkungen mit Arzneimitteln sind nicht zu erwarten. In klinischen Studien erhielten mehrere Patientinnen Östrogen (intravaginal, transdermal oder oral) gemeinsam mit Alendronat. Unerwünschte Ereignisse, die auf diese kombinierte Anwendung zurückzuführen waren, wurden nicht beobachtet.

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

Obwohl spezifische Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen nicht durchgeführt wurden, wurde Alendronat in klinischen Studien gemeinsam mit einer Vielzahl von gewöhnlich verschriebenen Arzneimitteln eingenommen, ohne dass klinisch relevante Wechselwirkungen auftraten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Alendronat sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es liegen keine geeigneten Daten zur Anwendung von Alendronat bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien lassen keinen Hinweis auf direkt schädigende Wirkungen im Hinblick auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale oder postnatale Entwicklung erkennen. Alendronat, das an trächtige Ratten verabreicht wurde, verursachte Dystokie, die mit einer Hypocalcämie in Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alendronat in die Muttermilch übergeht. Alendronat sollte nicht während der Stillzeit eingenommen werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch wurden bestimmte Nebenwirkungen unter **Alendronsäure AbZ** berichtet, welche die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen einiger Patienten beeinträchtigen können. Die Reaktion auf **Alendronsäure AbZ** kann individuell verschieden ausfallen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

In einer Ein-Jahres-Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose war das generelle Verträglichkeitsprofil von Alendronat 70 mg Tabletten mit einmal wöchentlicher Gabe (n = 519) und Alendronat 10 mg/Tag (n = 370) vergleichbar.

In zwei Drei-Jahres-Studien mit praktisch identischem Design war das generelle Verträglichkeitsprofil von Alendronat 10 mg/Tag

Tabelle 1

	Ein-Jahres-Studie		Drei-Jahres-Studien	
	Alendronat 70 mg einmal wöchentlich (n = 519) %	Alendronat 10 mg/Tag (n = 370) %	Alendronat 10 mg/Tag (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
Gastrointestinaltrakt				
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
Verstopfung	0,8	1,6	3,1	1,8
Durchfall	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
ösophageales Ulkus	0,0	0,0	1,5	0,0
Muskeln/Skelett				
muskuloskelettaler (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-) Schmerz	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkrampf	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurologisch				
Kopfschmerzen	0,4	0,3	2,6	1,5

und Placebo bei postmenopausalen Frauen (Alendronat 10 mg; n = 196, Placebo: n = 397) vergleichbar.

Unerwünschte Ereignisse, bei denen ein Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation von den Prüfern als möglich, wahrscheinlich oder sicher bewertet wurde, sind nachstehend aufgeführt, sofern sie in der Ein-Jahres-Studie mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ in beiden Behandlungsgruppen auftraten oder in den Drei-Jahres-Studien mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ bei den mit Alendronat 10 mg/Tag behandelten Patienten und häufiger als bei den Patienten, die Placebo erhielten, auftraten:

Siehe Tabelle 1

Folgende Nebenwirkungen wurden ebenfalls während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet:

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).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

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

Infolge einer oralen Überdosierung können Hypocalcämie, Hypophosphatämie und Beschwerden im oberen Gastrointestinaltrakt wie Magenverstimung, Sodbrennen, Ösophagitis, Gastritis oder Ulzera auftreten.

Spezifische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosierung mit Alendronat liegen nicht vor. Milch oder Antacida sollten gegeben werden, um Alendronat zu binden. Wegen des Risikos einer ösophagealen Irritation sollten keine Maßnahmen zum Erbrechen eingeleitet werden, und der Patient sollte sich vollständig aufrecht halten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate

ATC-Code: M05BA04

Der Wirkstoff von **Alendronsäure AbZ**, Natriumalendronat-Trihydrat, ist ein Bisphosphonat, das die durch Osteoklasten vermittelte Knochenresorption hemmt, ohne eine direkte Wirkung auf die Knochenbildung auszuüben. Studien zur Präklinik zeigten, dass Alendronat sich bevorzugt an den Stellen der aktiven Resorption konzentriert. Die Aktivität der Osteoklasten wird gehemmt, Rekrutierung und Anbindung der Osteoklasten sind jedoch nicht betroffen. Unter Therapie mit Alendronat gebildeter Knochen ist von normaler Qualität.

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Osteoporose wird definiert als eine Knochendichte (bone mineral density = BMD) an Wirbelsäule oder Hüfte, die 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert für eine normale, gesunde Bevölkerung liegt, oder ungeachtet der Knochendichte als vorliegende pathologische Fraktur.

Die therapeutische Gleichwertigkeit von Alendronat mit einmal wöchentlicher Gabe (n = 519) und täglicher Gabe von Alendronat 10 mg (n = 370) wurde in einer Ein-Jahres-Multicenter-Studie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose nachgewiesen. Die Anstiege über die Ausgangswerte der BMD an der Lendenwirbelsäule betrugen nach einem Jahr im Mittel 5,1 % (95 % KI: 4,8, 5,4) in der Gruppe mit 70 mg einmal wöchentlich und 5,4 % (95 % KI: 5,0, 5,8) in der Gruppe mit 10 mg täglich. Die mittleren BMD-Zunahmen betrugen 2,3 % bzw. 2,9 % am Femurhals und 2,9 % bzw. 3,1 % an der gesamten Hüfte für die mit der 70-mg-Tablette bzw. die mit 10 mg täglich behandelten Patientengruppe. Die zwei Behandlungsgruppen waren auch hinsichtlich der BMD-Zunahmen an anderen Skelettstellen vergleichbar.

Die Wirkungen von Alendronat auf BMD und Frakturinzidenz bei postmenopausalen Frauen wurden in zwei Phase-III-Studien von identischem Design (n = 944) sowie in der Fraktur-Interventions-Studie (FIT: n = 6.459) untersucht.

In den Phase-III-Studien betrugen die mittleren Anstiege des BMD mit Alendronat 10 mg/Tag im Verhältnis zu Placebo nach 3 Jahren 8,8 %, 5,9 % und 7,8 % an Wirbelsäule, Femurhals und Trochanter. Die BMD des Gesamtskeletts stieg ebenfalls signifikant an. In der mit Alendronat behandelten Gruppe wurde im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine Reduktion um 48 % (Alendronat 3,2 % gegenüber Placebo 6,2 %) bei dem Anteil von Patientinnen, die eine oder mehrere Frakturen erlitten, erreicht. In der Zwei-Jahres-Verlängerung dieser Studien hielten die Anstiege der BMD von Wirbelsäule und Trochanter weiterhin an; auch die BMD des Femurhalses und des gesamten Körpers wurde aufrechterhalten.

Die FIT-Studie bestand aus zwei placebo-kontrollierten Studien, bei denen Alendronat täglich (5 mg täglich über 2 Jahre und anschließend 10 mg täglich entweder über 1 oder 2 Jahre) eingenommen wurde:

- FIT 1: Eine Drei-Jahres-Studie an 2.027 Patientinnen mit mindestens einer vorbestehenden Wirbel-(Kompressions-)Fraktur. In dieser Studie reduzierte die tägliche Gabe von Alendronat das Auftreten von mindestens einer neuen Wirbelfraktur um 47 % (Alendronat 7,9 % gegenüber Placebo 15,0 %). Zusätzlich wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Hüftfrakturen (1,1 % gegenüber 2,2 %; Reduktion um 51 %) festgestellt.
- FIT 2: Eine Vier-Jahres-Studie an 4.432 Patientinnen mit einer niedrigen Knochenmasse, aber ohne vorbestehende Wirbelfraktur. In dieser Studie wurde in der Analyse der Subgruppe mit osteo-

Tabelle 2

Erkrankungen des Immunsystems	Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten: Symptomatische Hypocalcämie meist bei Patienten in Verbindung mit prädisponierenden Faktoren [§]
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel [†] Gelegentlich: Dysgeusie [†]
Augenerkrankungen	Gelegentlich: Augenentzündungen (Uveitis, Skleritis, Episkleritis)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig: Vertigo [†]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Bauchschmerzen, Dyspepsie, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, ösophageales Ulkus*, Dysphagie*, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis*, ösophageale Erosionen*, Melaena [†] Selten: Ösophagusstriktur*, oropharyngeale Ulzerationen*, 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) [†] Sehr selten: Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse 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 Placebo-Gruppe 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.

porotischen Frauen (37 % der Gesamtzahl, die nach der o.g. Definition an Osteoporose litten) ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von Hüftfrakturen (Alendronat 1,0 % gegenüber Placebo 2,2 %; Reduktion um 56 %) und in der Inzidenz von mindestens einer Wirbelfraktur (2,9 % gegenüber 5,8 %; Reduktion um 50 %) beobachtet.

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 zwischen 5 und 70 mg nach nächtlichem Fasten und zwei Stunden vor Aufnahme eines standardisierten Frühstücks. Die Bio-

verfügbarkeit nahm entsprechend auf etwa 0,46 % und 0,39 % ab, wenn Alendronat eine oder eine halbe Stunde vor einem standardisierten Frühstück verabreicht wurde. In Osteoporosestudien war Alendronat wirksam, wenn es mindestens 30 Minuten vor dem ersten Essen oder Trinken des Tages verabreicht wurde. Die Bioverfügbarkeit war minimal, wenn Alendronat mit oder bis zu zwei Stunden nach einem standardisierten Frühstück verabreicht wurde. Die gemeinsame Einnahme von Alendronat mit Kaffee oder Orangensaft reduzierte die Bioverfügbarkeit um etwa 60 %. Bei gesunden Probanden führte die Einnahme von oralem Prednisolon (20 mg dreimal täglich über fünf Tage) zu keiner klinisch bedeutsamen Veränderung der Bioverfügbarkeit von Alendronat (Anstieg im Mittel im Bereich von 20 % bis 44 %).

Verteilung

Studien an Ratten haben ergeben, dass Alendronat sich nach intravenöser Gabe von 1 mg/kg vorübergehend in Weichteilgeweben verteilt, sich aber dann rasch in den Knochen umverteilt oder mit dem Urin aus-

geschieden wird. Das mittlere Steady-state-Volumen der Verteilung beträgt – den Knochen ausgenommen – mindestens 28 Liter beim Menschen. Die Plasmakonzentrationen nach oralen therapeutischen Dosen des Arzneimittels sind zu niedrig für einen analytischen Nachweis (< 5 ng/ml). Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt ca. 78 %.

Biotransformation

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Alendronat bei Mensch oder Tier metabolisiert wird.

Elimination

Nach intravenöser Gabe einer einzelnen Dosis von [¹⁴C]-Alendronat wurden etwa 50 % der radioaktiv markierten Substanz innerhalb von 72 Stunden mit dem Urin ausgeschieden und wenig oder keine Radioaktivität wurde in den Faeces wieder gefunden. Nach intravenöser Gabe einer einzelnen Dosis 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 sechs 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 Medikamente durch diese Transportsysteme beeinflusst.

Charakteristika beim Patienten

Präklinische Studien haben gezeigt, dass das Arzneimittel, das nicht im Knochen abgelagert wird, 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 in den Tierversuchen 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, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien an Ratten zeigten, dass die Verabreichung von Alendronat an trächtigen Ratten mit dem Auftreten von Dystokie bei den Muttertieren einherging, die auf eine Hypocalcämie zurückzuführen war. In Studien verursachten hohe Dosen bei Ratten ein vermehrtes Auftreten von unvollständiger Ossifikation bei den Feten. Die Bedeutung dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C aufbewahren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um
den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten werden in Duplex-Blister-
packungen (PVC/PVDC-Al) angeboten mit
4 und 12 Tabletten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

62688.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. August 2005

Datum der Verlängerung der Zulassung:
1. Juni 2010

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma AbZ Pharma GmbH zur Bioverfügbarkeit von Alendronsäure AbZ 70 mg Tabletten

Bioverfügbarkeit

Alendronsäure AbZ 70 mg Tabletten

Für **Alendronsäure AbZ 70 mg Tabletten** wurde im Jahr 2003 eine Bioverfügbarkeitsstudie (randomisiert, 2-way crossover, Einzeldosis) an 109 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Alendronsäure nach Einmalgabe von 1 Tablette **Alendronsäure AbZ 70 mg Tabletten** bzw. 1 Tablette Referenzpräparat:

	Alendronsäure AbZ 70 mg Tabletten (MW \pm SD)	Referenzpräparat (MW \pm SD)
Ae_{0-36} [μ g]	377,95 \pm 239,40	412,98 \pm 353,75
R_{max} [μ g/h]	113,35 \pm 70,45	125,44 \pm 94,05
t_{max} * [h]	1,43 \pm 0,36	1,43 \pm 0,85

* bei t_{max} Median und Interquartilbereiche anstatt Mittelwerte und Standardabweichung

Ae_{0-36} kumulative Ausscheidung im Urin (0–36 h)

R_{max} maximale Ausscheidungsrate im Urin

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Konzentration

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Alendronsäure AbZ 70 mg Tabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat: 94,09 % (berechnet aus Ae_{0-36}).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen Ae_{0-36} und R_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzprodukt (substituierbar gegen Referenzpräparat).

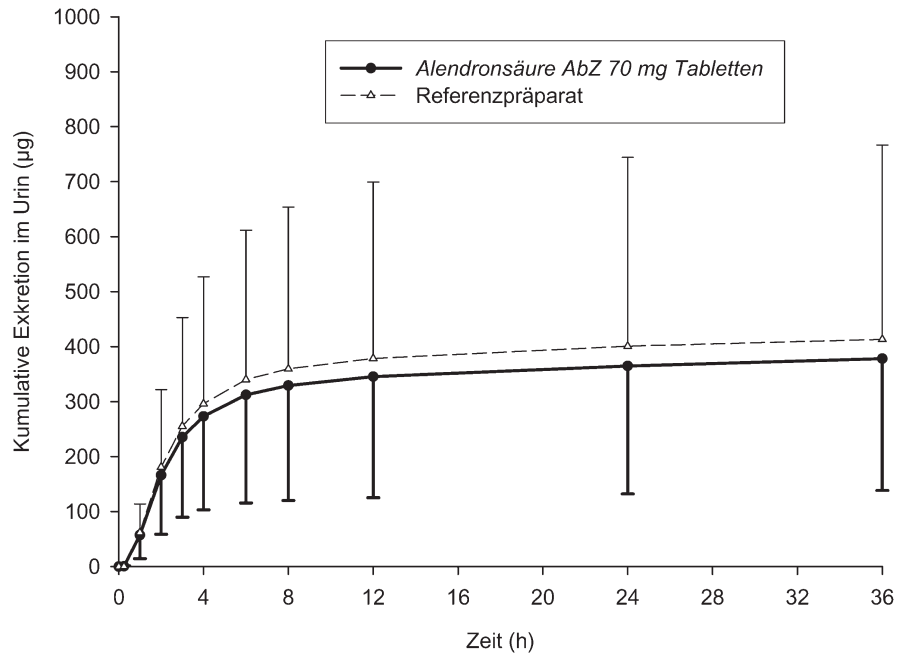


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der kumulativen Ausscheidung von Alendronsäure im Urin nach Einmalgabe von 1 Tablette **Alendronsäure AbZ 70 mg Tabletten** bzw. 1 Tablette Referenzpräparat.

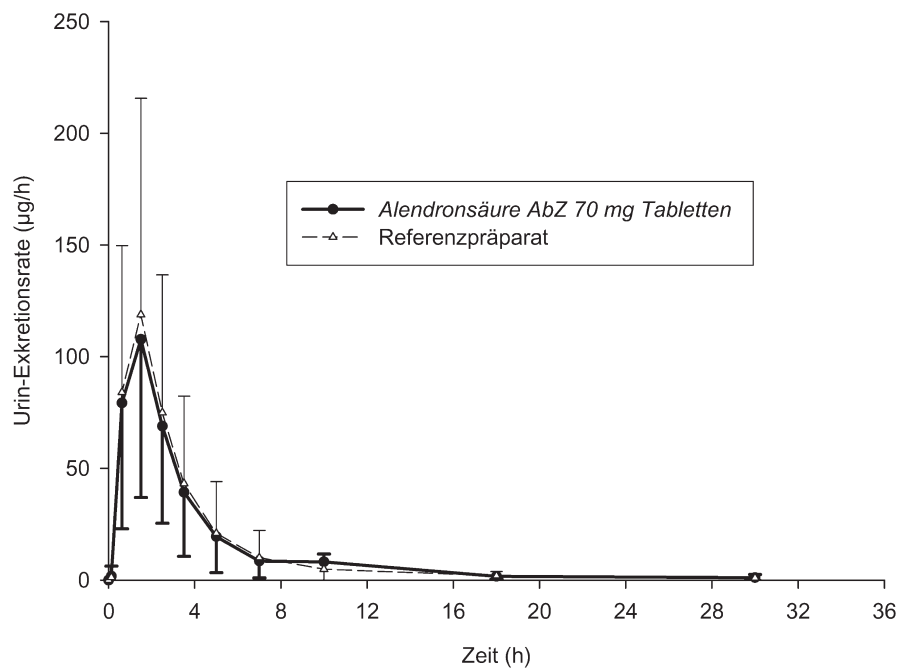


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Ausscheidungsrate von Alendronsäure im Urin nach Einmalgabe von 1 Tablette **Alendronsäure AbZ 70 mg Tabletten** bzw. 1 Tablette Referenzpräparat.