

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alendronat acis® 70 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 91,37 mg Natriumalendronat-Trihydrat, entsprechend 70 mg Alendronsäure.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 192,03 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, homogene, runde, unbeschichtete, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „70“ auf einer Seite der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie der postmenopausalen Osteoporose. Alendronat acis 70 mg reduziert das Risiko von Wirbel- und Hüftfrakturen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung ist 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 Alendronat acis 70 mg für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

Anwendung bei älteren Patienten

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

Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von über 35 ml/min ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Wegen mangelnder Erfahrung wird Alendronat nicht für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate von unter 35 ml/min empfohlen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

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).

Einmal wöchentlich eine Tablette Alendronat acis 70 mg wurde nicht bei der Behandlung der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose untersucht.

Art der Anwendung

Hinweise, um eine ausreichende Resorption von Alendronat zu gewährleisten:

Alendronat acis 70 mg muss mindestens 30 Minuten vor dem ersten Essen, Getränk oder Einnehmen von Arzneimitteln des Tages ausschließlich mit Leitungswasser eingenommen werden. Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrungsmittel und einige Arzneimittel können möglicherweise die Resorption von Alendronat beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Hinweise, um den Transport von Alendronat acis 70 mg in den Magen zu erleichtern und damit das Potenzial für lokale und ösophageale Reizungen/Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4):

- Alendronat acis 70 mg soll nur nach dem ersten morgendlichen Aufstehen mit einem vollen Glas Leitungswasser (mindestens 200 ml) geschluckt werden.
- Die Patienten sollen Alendronat acis 70 mg nur als Ganzes schlucken. Die Patienten sollen die Tablette wegen des Potenzials für oropharyngeale Ulzerationen nicht zerdrücken oder kauen oder im Mund zergehen lassen.
- Die Patienten sollen sich bis nach der ersten Nahrungsaufnahme des Tages, die frühestens 30 Minuten nach Einnahme der Tablette erfolgen darf, nicht hinlegen.
- Die Patienten sollen sich für mindestens 30 Minuten nach Einnahme von Alendronat acis 70 mg nicht hinlegen.
- Alendronat acis 70 mg soll nicht vor dem Schlafengehen oder vor dem morgendlichen Aufstehen eingenommen werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Siehe auch Abschnitt 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alendronat kann lokale Reizungen der Schleimhaut des oberen Gastrointestinaltrakts verursachen. Wegen einer möglichen Verschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung ist bei der Gabe von Alendronat an Patienten mit aktiven gastrointestinalen Erkrankungen, wie Dysphagie, Erkrankungen des Ösophagus, Gastritis, Duodenitis, Ulzera oder mit einer kürzlich (innerhalb des letzten Jahres) aufgetretenen, schweren gastrointestinalen Erkrankung, wie z.B. peptisches Ulkus, aktive gastrointestinale

Blutungen oder chirurgische Eingriffe im oberen Gastrointestinaltrakt außer Pyloroplastik, Vorsicht geboten (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 (teilweise schwerwiegend und eine Krankenhauseinweisung erfordernd), wie Ösophagitis, Ösophagusulzera und Ösophaguserosionen, selten gefolgt von Ösophagusstriktur, wurden bei Patienten unter der Einnahme von Alendronat berichtet. Die Ärzte sollten deshalb aufmerksam auf alle Anzeichen und Symptome achten, die auf eine mögliche ösophageale Reaktion hindeuten, und die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, beim Auftreten von Symptomen einer Ösophagusreizung wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken oder retrosternale Schmerzen sowie neu auftretendes oder sich verschlimmerndes Sodbrennen Alendronat abzusetzen und ärztlichen Rat einzuholen.

Das Risiko schwerer ösophagealer Nebenwirkungen scheint bei Patienten größer zu sein, die Alendronat nicht korrekt einnehmen und/oder es nach dem Auftreten von Symptomen, die auf eine Ösophagusreizung hinweisen, weiter einnehmen. Es ist sehr wichtig, dass alle Dosierungsanweisungen an den Patienten weitergegeben und von ihm 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 befolgen.

In groß angelegten klinischen Studien wurde zwar kein erhöhtes Risiko festgestellt, aber nach Markteinführung wurden selten Magen- und Duodenalulzera berichtet, von denen manche schwerwiegend und mit Komplikationen verbunden waren.

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, Rauchen
- Zahnerkrankungen in der Krankengeschichte, schlechte Mundhygiene, Parodontitis, invasive zahnärztliche Eingriffe und schlecht angepasster Zahnersatz.

Alendronat acis® 70 mg Tabletten

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.

Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen wurden bei Patienten unter der Therapie mit Bisphosphonaten berichtet. Nach Markteinführung waren diese Symptome selten schwerwiegend und/oder behindernd (siehe Abschnitt 4.8). Die Zeit bis zum Einsetzen 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 dem gleichen oder einem anderen Bisphosphonat wieder aufgenommen wurde.

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.

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.

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

Die Patienten sollen, falls sie die Einnahme einer Dosis von einmal wöchentlich eine Tablette Alendronat acis vergessen haben, angewiesen werden, die Tablette am nächsten Morgen einzunehmen, nachdem sie sich daran erinnert haben. Sie sollen keine zwei Tabletten am selben Tag einnehmen, sondern die Einnahme von einmal wöchentlich einer Tablette wie ursprünglich geplant an ihrem dafür vorgesehenen Wochentag fortsetzen.

Alendronat wird für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 35 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Andere mögliche Ursachen einer Osteoporose außer Östrogenmangel und Alter sind zu bedenken.

Eine Hypocalcämie muss vor Beginn der Therapie mit Alendronat korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.3). Andere Erkrankungen, die den Mineralstoffwechsel beeinträchtigen (wie Vitamin-D-Mangel und Hypoparathyreoidismus) sollten ebenfalls effektiv behandelt werden. Bei Patienten mit diesen Erkrankungen sollten während der Therapie mit Alendronat das Serum-Calcium kontrolliert sowie auf Symptome einer Hypocalcämie geachtet werden.

Wegen der positiven Wirkungen von Alendronat auf die Knochenmineralisation können Abnahmen des Serum-Calciums und -Phosphats auftreten, insbesondere bei Patienten unter Glucocorticoidbehandlung, bei denen die Calciumresorption vermindert sein kann. Diese Veränderungen sind im Allgemeinen gering und asymptomatisch. Es gab jedoch seltene Berichte von symptomatischen Hypocalcämien, die gelegentlich schwer waren und häufig bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren (z. B. Hypoparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel und Calcium-Malabsorption) auftraten. Die Sicherstellung einer ausreichenden Versorgung mit Calcium und Vitamin D ist beson-

ders bei Patienten wichtig, die Glukokortikoide erhalten.

Sonstiger Bestandteil

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Werden Nahrungsmittel und Getränke (einschließlich Mineralwasser), Calciumergänzungsmittel, Antazida und einige orale Arzneimittel gleichzeitig mit Alendronat eingenommen, kann die Resorption von Alendronat beeinträchtigt werden. Daher sollten die Patienten nach der Einnahme von Alendronat mindestens 30 Minuten warten, bevor sie andere orale Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Andere klinisch relevante Wechselwirkungen mit Arzneimitteln sind nicht zu erwarten. In den klinischen Studien erhielten mehrere Patientinnen während der Einnahme von Alendronat Östrogen (intravaginal, transdermal oder oral). Dabei wurden keine Nebenwirkungen beobachtet, die auf diese gleichzeitige Anwendung zurückzuführen waren.

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

Es wurden zwar keine speziellen Wechselwirkungsstudien durchgeführt, aber Alendronat wurde in klinischen Studien gemeinsam mit einer Vielzahl von üblicherweise verordneten Arzneimitteln angewendet, ohne dass klinisch relevante Wechselwirkungen auftraten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Alendronat sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Alendronat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen keinen Hinweis auf direkt schädigende Wirkungen im Hinblick auf Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung oder die postnatale Entwicklung erkennen. An trächtige Ratten verabreichtes Alendronat 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 darf nicht während der Stillzeit angewendet 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 könnten bestimmte Nebenwirkungen, die unter Alendronat acis 70 mg berichtet wurden, die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von

Maschinen bei einigen Patienten beeinträchtigen. Die Reaktionen auf Alendronat acis 70 mg können individuell variieren (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

In einer Ein-Jahres-Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose waren die allgemeinen Sicherheitsprofile von Alendronat 70 mg Tabletten einmal wöchentlich (n = 519) und Alendronat 10 mg/Tag (n = 370) vergleichbar.

In zwei Drei-Jahres-Studien mit praktisch identischem Design bei postmenopausalen Frauen (Alendronat 10 mg: n = 196, Placebo: n = 397) waren die allgemeinen Sicherheitsprofile von Alendronat 10 mg/Tag und Placebo ähnlich.

Im Folgenden sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die von den Prüfarzten als möglich, wahrscheinlich oder sicher arzneimittelbedingt eingestuft wurden, sofern sie in der Ein-Jahres-Studie in beiden Behandlungsgruppen mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ 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 oben stehende Tabelle

Die folgenden Nebenwirkungen wurden ebenfalls in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung berichtet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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 ($< 1/10.000$)
 Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe unten stehende Tabelle

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine orale Überdosierung kann Hypocalcämie, Hypophosphatämie und unerwünschte Ereignisse im oberen Gastrointestinaltrakt wie Magenverstimmung, Sodbrennen, Ösophagitis, Gastritis oder Ulzera hervorrufen.

Spezifische Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit Alendronat liegen nicht vor. Milch oder Antazida sollten gegeben werden, um Alendronat zu binden. Wegen des Risikos einer Ösophagusreizung

	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) %
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
Bauchblähung	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				
muskuloskelettale (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-) Schmerzen	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkrämpfe	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurologisch				
Kopfschmerzen	0,4	0,3	2,6	1,5

Erkrankungen des Immunsystems	Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten:	Symptomatische Hypokalzämie, meist bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Faktoren. ¹⁾
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Gelegentlich:	Kopfschmerzen, Schwindel* Dysgeusie*
Augenerkrankungen	Gelegentlich:	Augenentzündungen (Uveitis, Skleritis, Episkleritis)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig:	Vertigo*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Gelegentlich: Selten:	Bauchschmerzen, Dyspepsie, Obstipation, Diarrhö, Flatulenz, ösophageales Ulkus ²⁾ , Dysphagie ²⁾ , aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis ²⁾ , ösophageale Erosionen ²⁾ , Meläna* Ösophagusstriktur ²⁾ , oropharyngeale Ulzerationen ²⁾ , Perforationen, Ulzera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt (PUBS) ¹⁾
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Gelegentlich: Selten:	Alopezie*, Pruritus* Hautausschlag, Erythem Ausschlag mit Photosensitivität, schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig: Häufig: Selten: Sehr selten:	Muskuloskelettale (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-) Schmerzen, manchmal auch stark*, ¹⁾ Gelenkschwellungen* Osteonekrose des Kiefers**, ¹⁾ , atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)** Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig: Gelegentlich:	Asthenie*, peripheres Ödem* Vorübergehende Symptome einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), üblicherweise bei Therapiebeginn*

¹⁾ siehe Abschnitt 4.4

²⁾ siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

* Die Häufigkeit in klinischen Studien war in Verum- und Placebo-Gruppe ähnlich.

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

Alendronat acis® 70 mg Tabletten

sollte kein Erbrechen eingeleitet werden und der Patient sollte sich völlig aufrecht halten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate, ATC-Code: M05BA04

Der Wirkstoff von Alendronat acis 70 mg, Natriumalendronat 3 H₂O, ist ein Bisphosphonat, das die durch Osteoklasten vermittelte Knochenresorption ohne direkte Wirkung auf die Knochenbildung hemmt. Präklinische Studien haben gezeigt, dass Alendronat bevorzugt an den Stellen der aktiven Resorption lokalisiert ist. Die Aktivität der Osteoklasten wird gehemmt, aber die Rekrutierung und Anheftung der Osteoklasten wird nicht beeinflusst. Der während der Therapie mit Alendronat gebildete Knochen ist von normaler Qualität.

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Die Osteoporose ist definiert als Knochendichte (BMD) der Wirbelsäule oder Hüfte von 2,5 Standardabweichungen (SD) unter dem Mittelwert einer gesunden jungen Bevölkerung oder als eine bestehende Fragilitätsfraktur unabhängig von der BMD.

Die therapeutische Gleichwertigkeit von einmal wöchentlich eine Tablette Alendronat acis 70 mg (n = 519) und Alendronat 10 mg täglich (n = 370) wurde in einer Ein-Jahres-Multizenterstudie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose nachgewiesen. Die mittleren Zunahmen gegenüber dem Ausgangswert der BMD an der Lendenwirbelsäule betrugen nach einem Jahr 5,1 % (95 % CI: 4,8, 5,4 %) in der Gruppe mit 70 mg einmal wöchentlich und 5,4 % (95 % CI: 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 70 mg einmal wöchentlich bzw. mit 10 mg täglich behandelten Patientengruppen. Die zwei Behandlungsgruppen waren auch hinsichtlich der BMD-Zunahmen an anderen Stellen des Skeletts vergleichbar.

Die Wirkungen von Alendronat auf Knochenmasse und Frakturhäufigkeit bei postmenopausalen Frauen wurden in zwei initialen Wirksamkeitsstudien von identischem Design (n = 944) sowie in der Fraktur-Interventions-Studie (FIT: n = 6.459) untersucht.

In den initialen Wirksamkeitsstudien betrugen die mittleren Zunahmen der Knochendichte (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 Gesamtkörper-BMD nahm ebenfalls signifikant zu. Bei dem Anteil der mit Alendronat behandelten Patientinnen mit einer oder mehreren Wirbelfrakturen kam es im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patientinnen zu einer Reduktion von 48 % (Alendronat 3,2 % vs. Placebo 6,2 %). In der Zwei-Jahres-Verlängerung dieser Studien nahm die BMD von Wirbelsäule und Trochanter weiter zu und

die BMD des Femurhalses und des Gesamtkörpers wurde aufrecht erhalten.

FIT bestand aus zwei placebokontrollierten Studien, bei denen Alendronat täglich (5 mg täglich für 2 Jahre und 10 mg täglich entweder für 1 oder 2 weitere Jahre) angewendet wurde:

- FIT 1: Eine Drei-Jahres-Studie mit 2.027 Patientinnen, die vor Studienbeginn mindestens eine Wirbel(Kompressions)-Fraktur aufwiesen. In dieser Studie reduzierte die tägliche Gabe von Alendronat die Häufigkeit des Auftretens von ≥ 1 neuen Wirbelfrakturen um 47 % (Alendronat 7,9 % vs. Placebo 15,0 %). Zusätzlich wurde eine signifikante Abnahme der Häufigkeit von Hüftfrakturen (1,1 % vs. 2,2 %, eine Reduktion von 51 %) festgestellt.
- FIT 2: Eine Vier-Jahres-Studie mit 4.432 Patientinnen mit einer niedrigen Knochenmasse, aber ohne Wirbelfraktur bei Studienbeginn. In dieser Studie wurde bei der Analyse der Subgruppe mit osteoporotischen Frauen (37 % der Gesamtpopulation, die nach der oben genannten Definition an Osteoporose litten) ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Hüftfrakturen (Alendronat 1,0 % vs. Placebo 2,2 %, eine Reduktion von 56 %) und in der Häufigkeit von ≥ 1 Wirbelfraktur (2,9 % vs. 5,8 %, eine Reduktion von 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.

Laborwerte

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

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 bis 70 mg bei Gabe nach nächtlichem Fasten und zwei Stunden vor einem standardisierten Frühstück. Die Bioverfügbarkeit nahm entsprechend auf etwa 0,46 % bzw. 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 vernachlässigbar, wenn Alendronat mit oder bis zu zwei Stun-

den nach einem standardisierten Frühstück verabreicht wurde. Die gleichzeitige Einnahme von Alendronat mit Kaffee oder Orangensaft reduzierte die Bioverfügbarkeit um etwa 60 %.

Bei gesunden Probanden führte die Einnahme von oralem Prednison (20 mg dreimal täglich für fünf Tage) nicht zu einer klinisch relevanten Veränderung der oralen Bioverfügbarkeit von Alendronat (mittlerer Anstieg im Bereich von 20 % bis 44 %).

Verteilung

Studien an Ratten haben gezeigt, dass sich Alendronat nach intravenöser Gabe von 1 mg/kg vorübergehend in Weichteilgeweben verteilt, sich dann aber rasch in den Knochen umverteilt oder mit dem Urin ausgeschieden wird. Das mittlere Steady-state-Verteilungsvolumen beträgt beim Menschen, den Knochen ausgenommen, mindestens 28 Liter. Die Plasmakonzentrationen nach oralen therapeutischen Dosen des Arzneimittels sind für einen analytischen Nachweis zu niedrig (< 5 ng/ml). Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt etwa 78 %.

Biotransformation

Es gibt keine Hinweise, dass Alendronat bei Tieren oder Menschen metabolisiert wird.

Ausscheidung

Nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis von ¹⁴C-Alendronat wurden etwa 50 % der radioaktiv markierten Substanz innerhalb von 72 Stunden mit dem Urin ausgeschieden und nur eine geringe oder keine Radioaktivität in den Fäzes wiedergefunden. Nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis von 10 mg betrug die renale Clearance von Alendronat 71 ml/min und die systemische Clearance lag nicht über 200 ml/min. Die Plasmakonzentrationen fielen innerhalb von sechs Stunden nach intravenöser Verabreichung um mehr als 95 % ab. Die terminale Halbwertszeit beim Menschen wird bei Erwägung der Freisetzung von Alendronat aus dem Skelett auf über zehn Jahre geschätzt. Alendronat wird bei Ratten nicht über die Säuren- oder Basen-Transportsysteme der Nieren ausgeschieden und daher ist nicht zu erwarten, dass es beim Menschen die Ausscheidung anderer Arzneimittel durch diese Transportsysteme beeinflusst.

Charakteristika bei Patienten

Präklinische Studien haben gezeigt, dass das Arzneimittel, das nicht im Knochen abgelagert wird, schnell über den Urin ausgeschieden wird. Bei Tieren ergaben sich keine Hinweise auf eine Sättigung der Aufnahme durch den Knochen nach langfristiger Gabe von kumulativen intravenösen Dosen bis zu 35 mg/kg. Obwohl keine klinischen Daten dazu vorliegen, ist es wahrscheinlich, dass die Ausscheidung von Alendronat über die Nieren wie bei Tieren auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert sein wird. Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine etwas stärkere 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, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien an Ratten haben gezeigt, dass die Verabreichung von Alendronat an trächtige Ratten bei den Muttertieren zur Dystokie führte, die auf eine Hypocalcämie zurückzuführen war. In tierexperimentellen Studien verursachten hohe Dosen bei Ratten ein vermehrtes Auftreten einer unvollständigen fetalen Ossifikation. Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN
6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cellulose 80 (Lactosemonohydrat und Cellulosepulver)
 Croscarmellose-Natrium E 468
 Hochdisperses Siliciumdioxid E 551
 Magnesiumstearat E 470b

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

PVC/Alu- oder PVC/PVdC/Alu-Blisterpackung in Packungen mit 4 oder 12 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

acis Arzneimittel GmbH
 Lil-Dagover-Ring 7
 82031 Grünwald
 Telefon: 089/44 23 246 0
 Telefax: 089/44 23 246 66
 E-Mail: info@acis.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

74075.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.07.2009/26.01.2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt