Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Alendronsäure dura 70 mg Tabletten
Wirkstoff: Natriumalendronat (Ph. Eur.)

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 91,37 mg Natriumalendronat (Ph. Eur.) (entsprechend 70 mg Alendronsäure).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Tablette enthält 158,88 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit der Prägung „AD70“ auf der einen und „G“ auf der anderen Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Alendronsäure dura ist indiziert zur Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, um das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen zu vermindern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosierung beträgt 1 Tablette Alendronsäure dura einmal wöchentlich.

Die Patienten sollen angewiesen werden, dass sie beim Versäumnis der Einnahme einer wöchentlichen Dosis Alendronsäure dura 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.

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

Ältere 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.

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

Kinder und Jugendliche
Sicherheit und Wirksamkeit von Alendronsäure dura bei Kindern unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Dieses Arzneimittel sollte bei Kindern unter 18 Jahren nicht angewendet werden. Derzeit verfügbare Daten zur Anwendung von Alendronat bei Kindern und Jugendlichen sind in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Hinweise, um eine ausreichende Resorption von Alendronat zu gewährleisten:
Alendronsäure dura muss auf nüchternen Magen mindestens 30 Minuten vor dem ersten Essen, Getränk oder Einnehmen von Arzneimitteln für den Tag eingenommen werden und darf nur mit normalem Wasser 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 das Potenzial für lokale und ösophageale Reizungen/Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt *4.4):*
- Alendronsäure dura soll nur nach dem ersten täglichen Aufstehen mit einem vollen Glas Wasser (mindestens 200 ml) geschluckt werden.
- Die Patienten sollten Alendronsäure dura nur als Ganzes schlucken. Die Patienten sollen die Tablette nicht zerdrücken, nicht kauen oder die Tablette im Mund zergehen lassen, da ein Risiko für oropharyngeale Ulzera besteht.
- Die Patienten sollen nach Einnahme von FOSAMAX mindestens 30 Minuten und ebenfalls bis nach der ersten Mahlzeit des Tages warten, bevor sie sich hinlegen.
- Alendronsäure dura soll nicht vor dem Schlafengehen oder vor dem ersten täglichen 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).

Alendronsäure dura wurde nicht bei der Behandlung der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Erkrankungen 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 den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Hypocalcämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt

Alendronat kann lokale Irritationen an den Schleimhäuten des oberen Gastrointestinaltrakts 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 verabreicht 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, selten gefolgt von ösophagealen Strikturen, wurden bei Patienten unter der Einnahme von Alendronat berichtet (teilweise waren diese schwerwiegend und erforderten eine Krankenhauseinweisung). Der Arzt soll 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 (siehe Abschnitt 4.8).

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 Dosierungsanweisungen 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 (siehe Abschnitt 4.8).

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 des Kiefers 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.

<u>Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs</u>
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.

<u>Muskuloskelettale Schmerzen</u>
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.

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 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 ausreichend behandelt werden. Bei Patienten mit o.g. Erkrankungen sollten unter der Therapie mit Alendronat 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 daher bei Patienten unter Glukokortikoiden besonders wichtig.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-

Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Alendronsäure dura Tabletten nicht einnehmen.

Alendronsäure dura Tabletten enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nahrungsmittel und Getränke (einschließlich Mineralwasser), Calcium-Ergänzungsmittel, Antazida und einige orale Arzneimittel können 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 und 5.2).

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 lnteraktionsstudien 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

Es liegen keine bzw. nur wenige Daten zur Anwendung von Alendronat bei schwangeren Frauen vor.

In Tierstudien zeigte sich eine Reproduktions-Toxizität. Alendronat, das an trächtige Ratten verabreicht wurde, verursachte Dystokie, die mit einer Hypocalcämie in Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 5.3).

Alendronsäure dura darf nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alendronat bzw. dessen Metaboliten in die Muttermilch übergeht. Eine Gefährdung des Neugeborenen/Säuglings kann nicht ausgeschlossen werden. Alendronsäure dura darf nicht während der Stillzeit eingenommen werden.

Fertilität

Bisphosphonate lagern sich in die Knochenmatrix ein, von der sie allmählich über mehrere Jahre hinweg freigesetzt werden. Die Menge an Bisphosphonat, die in den Knochen eines Erwachsenen eingelagert wird, und damit die Menge, die zur Rückfreisetzung in den systemischen Kreislauf zur Verfügung steht, hängt direkt von Dosis und Dauer der Bisphosphonat-Therapie ab (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten über das fetale Risiko 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 (intravenös oder oral) auf das Risiko wurde nicht untersucht.

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

Alendronsäure dura hat keinen oder einen zu vernachlässigenden direkten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten können bestimmte Nebenwirkungen auftreten (z. B. verschwommenes Sehen, Schwindel und starke Knochen-, Muskel- oder Gelenkschmerzen [siehe Abschnitt 4.8]), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

In zwei Drei-Jahres-Studien mit praktisch identischem Design war das generelle Sicherheitsprofil von Alendronat 10 mg/Tag und Plazebo bei postmenopausalen Frauen (Alendronat 10 mg: n = 196, Plazebo: n = 397) vergleichbar.

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

	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) %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Muskuloskelettaler	2,9	3,2	4,1	2,5

(Knochen-, Muskel-, Gelenk-)Schmerz				
Muskelkrämpfe	0,2	1,1	0,0	1,0
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen	0,4	0,3	2,6	1,5

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

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000, einschließlich gemeldeter Einzelfälle).

Erkrankungen des Immunsystems:
Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Selten: Symptomatische Hypocalcämie, meist bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Faktoren[1)].

Erkrankungen des Nervensystems:
Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel[2)].
Gelegentlich: Dysgeusie[2)].

Augenerkrankungen:
Gelegentlich: Augenentzündungen (Uveitis, Skleritis, Episkleritis).

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:
Häufig: Vertigo[2)].
Sehr selten Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Häufig: Bauchschmerzen, Dyspepsie, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz, ösophageales Ulkus[3)], Dysphagie[3)], aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen.
Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis[3)], ösophageale Erosionen[3)], Meläna[2)].
Selten: Ösophagusstriktur[3)], oropharyngeale Ulzerationen[3)], Perforationen, Ulzera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt (PUBs)[1)].

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Häufig: Alopezie[2)], Pruritus[2)].
Gelegentlich: Hautausschlag, Erythem.
Selten: Ausschlag mit Photosensitivität, schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse[4)].

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Sehr häufig:	muskuloskelettale (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-)Schmerzen, manchmal auch stark[1,2)].
Häufig:	Gelenkschwellungen[2)].
Selten:	Osteonekrose des Kiefers[1,4)], atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig:	Asthenie[2)]; peripheres Ödem[2)]
Gelegentlich:	Vorübergehende Symptome einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), üblicherweise bei Therapiebeginn[2)].

1) Siehe Abschnitt 4.4
2) Die Häufigkeit in klinischen Studien war in Verum- und Placebogruppe ähnlich.
3) Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.
4) Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung beobachtet. Die Häufigkeit „selten" wurde auf Grundlage relevanter klinischer Studien geschätzt.

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

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

Behandlung

Spezifische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosierung mit Alendronat liegen nicht vor. Milch oder Antazida 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: Bisphosphonat, zur Behandlung von Knochenerkrankungen
ATC-Code: MO5 BA04

Wirkmechanismus

Der Wirkstoff von Alendronsäure dura, Natriumalendronat (Ph. Eur), 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Osteoporose wird definiert als eine Knochendichte 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 70 mg einmal wöchentlich 70 mg Tabletten (n = 519) und Alendronat 10 mg täglich (n=370) wurde in einer Ein-Jahres-Multicenter-Studie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose nachgewiesen. Die Anstiege über die Ausgangswerte der BMD (bone mineral density = BMD) an der Lendenwirbelsäule betrugen nach einem Jahr im Mittel 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 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 Knochenmasse 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 der Knochendichte mit Alendronat 10 mg/Tag im Verhältnis zu Plazebo 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 Plazebo-Gruppe eine Reduktion um 48% (Alendronat 3,2% gegenüber Plazebo 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.

FIT bestand aus zwei plazebokontrollierten 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 Plazebo 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 4432 Patientinnen mit einer niedrigen Knochenmasse, aber ohne vorbestehende Wirbelfraktur. In dieser Studie wurde in der Analyse der Subgruppe mit osteoporotischen 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 Plazebo 2,2%; Reduktion um 56%) und in der Inzidenz von mindestens einer Wirbelfraktur (2,9% gegenüber 5,8%; Reduktion um 50%) beobachtet.

Laborwerte
In klinischen Studien wurden asymptomatische, leichte und vorübergehende Abnahmen des Serum-Calciums und -Phosphats bei ca. 18 beziehungsweise 10% der Patienten beobachtet, die Alendronat 10 mg/Tag einnahmen, gegenüber ca. 12 und 3% derjenigen, die Plazebo einnahmen. Dennoch traten Abnahmen des Serum-Calciums bis <8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) und des Serum-Phosphats bis ≤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 zwischen 5 und 70 mg nach nächtlichem Fasten und zwei Stunden vor Aufnahme eines standardisierten Frühstücks. Die Bioverfügbarkeit 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 wurde die Wirksamkeit von Alendronat bewiesen, 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 ausgeschieden 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 ^{14}C-Alendronat wurden etwa 50% der radioaktiv markierten Substanz innerhalb von 72 Stunden mit dem Urin ausgeschieden und wenig oder keine Radioaktivität wurde in den Fäzes wiedergefunden. 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.

Eingeschränkte Nierenfunktion
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

Die präklinischen Daten auf Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur chronischen Toxizität, zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktionstoxizität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien an Ratten zeigten, dass die Verabreichung von Alendronat an trächtige 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, Povidon (K 29-32), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
36 Monate

6.4 Besondere Lagerungshinweise
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
PVC/Aluminium-Blister
HDPE-Flaschen mit PP-Verschluss

Alendronsäure dura ist in Packungen mit 4, 8 oder 12 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und Hinweise für die Handhabung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. Zulassungsnummer
59457.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung
28.11.2007 / 02.07.2013

10. Stand der Information
Dezember 2023

11. Verkaufsabgrenzung
Verschreibungspflichtig