Alendronsäure „Interpharm“ 70 mg einmal wöchentlich-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 70 mg Alendronsäure (als Natriumalendronat-Trihydrat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Eine Tablette enthält 142,64 mg Lactose-Monohydrat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.
Weiße bis gebrochen weiße, ovale Tablette mit der Prägung "AN 70" auf einer Seite und "**>**" auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose.
Alendronsäure reduziert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosierung beträgt eine 70 mg Tablette einmal wöchentlich.

Hinweise, um eine ausreichende Resorption von Alendronat zu gewährleisten

Alendronsäure „Interpharm“ 70 mg muss mindestens 30 Minuten vor der ersten Einnahme von Nahrung, Getränken oder Arzneimitteln mit Leitungswasser eingenommen werden. Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrungsmittel sowie bestimmte Arzneimittel können die Resorption von Alendronat vermindern (siehe Abschnitt 4.5).

Um die Passage in den Magen zu erleichtern, wodurch das Risiko von lokalen und ösophagealen Reizungen/ Nebenwirkungen vermindert wird (siehe Abschnitt 4.4):

- Alendronsäure „Interpharm“ 70 mg ist ausschließlich nach dem morgendlichen Aufstehen mit einem ganzen Glas Leitungswasser (mindestens 200 ml) zu schlucken.
- Die Patienten dürfen Alendronsäure „Interpharm“ 70 mg nur im Ganzen schlucken.
  Die Patienten dürfen die Tablette nicht zerdrücken oder kauen. Sie müssen vermeiden, dass sich die Tablette bereits im Mund auflöst, da ein Risiko für oropharyngeale Ulcera besteht.
- Die Patienten dürfen sich erst nach der ersten Nahrungsaufnahme, die frühestens 30 Minuten nach der Einnahme der Tablette erfolgen soll, wieder hinlegen.
- Die Patienten dürfen sich mindestens 30 Minuten nach der Einnahme von Alendronsäure „Interpharm“ 70 mg nicht hinlegen.
- Alendronsäure „Interpharm“ 70 mg soll nicht vor dem Schlafengehen oder morgens vor dem Aufstehen eingenommen werden.

Die Patienten sollten ergänzend Calcium und Vitamin D erhalten, wenn eine unzureichende Aufnahme über die Nahrung erfolgt (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei älteren Patienten

In klinischen Studien bestand kein altersbedingter Unterschied beim Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofil von Alendronat. Eine Dosisanpassung ist daher bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Anwendung bei Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) >35 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund mangelnder Erfahrung wird Alendronat bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer glomerulären Filtrationsrate von <35 ml/min 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).
Die optimale Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung bei Osteoporose ist nicht festgelegt. Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen auf Grundlage des Nutzens und potentieller Risiken von Alendronsäure für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

4.3 Gegenanzeigen

- Anomalien des Ösophagus und andere Faktoren, die die Ösophagusentleerung verzögern, wie Striktur oder Achalasie
- Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten zu stehen oder aufrecht 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 Irritationen an den Schleimhäuten des oberen Gastrointestinaltraktes verursachen.

Wegen der möglichen Verschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung sollte Alendronat bei Patienten mit aktiven gastrointestinalen Erkrankungen, wie Dysphagie, Erkrankungen des Ösophagus, Gastritis, Duodenitis, Ulcera 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 Ulcera 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.
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 Duodenalulcera, manche schwerwiegend und mit Komplikationen, berichtet.
Osteonekrose des Kiefers, üblicherweise im Zusammenhang mit einer Zahnextraktionen und/oder einer lokalen Infektionen (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 Patienten mit einer schlechten Zahngesundheit sollte eine zahnärztliche Untersuchung mit geeigneten Präventionsmaßnahmen vor einer Behandlung mit Bisphosphonaten in Betracht gezogen werden.
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 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.
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. Manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leistenschmerzen Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur, oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie-Fraktur in bildgebenden Verfahren.Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurfraktur 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.
Alendronat wird für Patienten mit Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate 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 „Interpharm“ 70 mg 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

Bei gleichzeitiger Einnahme können Nahrungsmittel und Getränke (einschließlich Mineralwasser), Calciumpräparate, Antazida und einige orale Arzneimittel die Resorption von Alendronat beeinträchtigen. Daher sollten die Patienten nach der Einnahme des Arzneimittels mindestens 30 Minuten warten, bevor sie andere Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitte 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 Interaktionsstudien 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. Angesichts der Indikation sollte Alendronat von stillenden Frauen nicht 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 berichtet, welche die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen einiger Patienten beeinträchtigen können. Die Reaktion auf Alendronsäure „Interpharm“ 70 mg kann individuell verschieden ausfallen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

In einer Ein-Jahres-Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose waren die globalen Sicherheitsprofile von Alendronat 70 mg Tabletten einmal wöchentlich (n = 519) und Alendronat 10 mg/Tag (n = 370) vergleichbar.
In zwei 3-Jahres-Studien mit praktisch identischem Design bei postmenopausalen Frauen (Alendronat 10 mg: n = 196; Placebo: n = 397) waren die globalen Sicherheitsprofile von 10 mg Alendronat täglich und Placebo 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 behandel-

ten Patienten und häufiger als bei den Patienten, die Placebo erhielten, auftraten:

	1-Jahres-Studie		***3-Jahres-Studien***	
	Alendronat 70 mg 1-mal 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
Aufgetriebenes Abdomen	1,0	1,4	1,0	0,8
Obstipation	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarrhö	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysphagie	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulenz	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
Magenulkus	0,0	1,1	0,0	0,0
Ösophagusulkus	0,0	0,0	1,5	0,0
Bewegungsapparat				
Schmerzen am Bewegungsapparat (Knochen, Muskeln oder Gelenke)	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

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

Häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) einschließlich Einzelfälle

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Symptomatische Hypocalcämie, meist bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Faktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen.

Augenerkrankungen

Selten: Uveitis, Skleritis, Episkleritis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis*, Ösophaguserosionen*, Meläna. Selten: Ösophagusstriktur*, oropharyngeale Ulceration*, Perforationen, Ulcera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt (siehe Abschnitt 4.4).

* Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, Pruritus, Erythem. Selten: Ausschlag mit Photosensitivität.

Sehr selten einschließlich Einzelfälle: Einzelfälle schwerer Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Muskuloskelettaler (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-) Schmerz.

Selten: Osteonekrose des Kiefers[1,2].

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

[1] siehe Abschnitt 4.4

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Vorübergehende Symptome einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), üblicherweise bei Therapiebeginn.

Nach Markteinführung wurden folgende Reaktionen berichtet (Häufigkeit unbekannt):
Erkrankungen des Nervensystems
Schwindel, Dysgeusie.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Vertigo.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Alopezie.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Gelenkschwellungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Asthenie; peripheres Ödem.
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 Placebo 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.
Nach Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet (Häufigkeit selten): Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung
Infolge einer oralen Überdosierung können Hypocalcämie, Hypophosphatämie und Beschwerden im oberen Gastrointestinaltrakt wie Magenverstimmung, Sodbrennen, Ösophagitis, Gastritis oder Ulcera 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: Bisphosphonate, zur Behandlung von Knochenerkrankungen
ATC-Code: M05BA04
Der Wirkstoff von Alendronsäure „Interpharm“ 70 mg, Natriumalendronat x 3 H_2O, 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 (BMD) an Wirbelsäule oder Hüfte, die 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert für eine normale, gesunde junge Bevölkerung liegt, oder ungeachtet der Knochendichte als vorliegende pathologische Fraktur.
Die therapeutische Gleichwertigkeit von Alendronat 70 mg Tabletten einmal wöchentlich (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 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.
FIT bestand aus zwei placebokontrollierten 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 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 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 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 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 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.

Ausscheidung
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.

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

Die präklinischen Daten auf Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur chronischen Toxizität, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential 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
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in Triplex-Blister (PVC/PE/PVDC/AL) verpackt. Originalpackungen mit 2, 4, 8, 12, 24 und 40 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Interpharm ProduktionsgmbH, 1160 Wien

8. Zulassungsnummer

1–26265

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

23. März 2006 / 6. Oktober 2011

10. Stand der Information

Dezember 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.