

ALENDRONSÄURE BASICS

einmal wöchentlich 70 mg Tabletten



Ein Unternehmen der RANBAXY-Gruppe

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ALENDRONSÄURE BASICS
einmal wöchentlich 70 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 70 mg Alendronsäure (entspricht 76,188 mg Natriumalendronat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis cremefarbige runde Tabletten mit der Prägung „A“ auf der einen Seite und „4“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Alendronsäure vermindert das Risiko von Wirbel- und Hüftfrakturen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosierung beträgt eine 70 mg Tablette einmal wöchentlich.

Um die ausreichende Resorption von Alendronsäure zu gewährleisten:

Alendronsäure darf nur mit Leitungswasser auf nüchternen Magen mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit, dem ersten Getränk oder dem Einnehmen sonstiger Arzneimitteln eingenommen werden. Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrungsmittel und einige Arzneimittel können die Resorption der Alendronsäure beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Hinweise, um den Transport der Tablette in den Magen zu erleichtern und somit mögliche lokale und ösophageale Reizungen / Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4):

Alendronsäure soll nur unmittelbar nach dem Aufstehen mit einem vollen Glas Wasser (mindestens 200 ml) eingenommen werden.

- Die Patienten dürfen die Tablette nicht kauen oder die Tablette im Mund zergehen lassen, da ein Risiko für oropharyngeale Ulzeration besteht.
- Die Patienten sollten sich bis nach der ersten Nahrungsaufnahme des Tages nicht mehr hinlegen, wobei diese frühestens 30 Minuten nach Einnahme der Tablette erfolgen darf.

- Die Patienten sollen sich mindestens 30 Minuten nach Einnahme von Alendronsäure nicht hinlegen.
- Alendronsäure soll nicht abends vor dem Schlafengehen oder vor dem ersten Aufstehen an diesem Tag eingenommen werden.

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

Anwendung bei älteren Patienten:

Bei klinischen Studien gab es keinen altersabhängigen Unterschied bei der Wirksamkeit oder bei der Sicherheit von Alendronsäure. Daher ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit einer GFR > 35 ml/min. ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, bei denen die GFR niedriger als 35 ml/min ist, wird Alendronsäure nicht empfohlen, da hier noch keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Anwendung bei Kindern:

Alendronsäure wurde nicht auf ihre Anwendbarkeit bei Kindern untersucht und sollte ihnen daher nicht verabreicht werden.

ALENDRONSÄURE BASICS einmal wöchentlich 70 mg Tabletten wurden nicht bei der Behandlung der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

- 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 gegenüber Alendronsäure oder einem der sonstigen Bestandteile
- Hypokalzämie
- Siehe auch Abschnitt 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alendronsäure kann lokale Irritationen an den Schleimhäuten des oberen Gastrointestinaltraktes verursachen. Aufgrund der möglichen Verschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung sollte Alendronsäure bei Patienten mit aktiven gastrointestinalen Erkrankungen, wie Dysphagie, Erkrankungen des Ösophagus, Gastritis,

Duodenitis, Ulzeration oder mit kürzlich aufgetretenen, schweren gastrointestinalen Erkrankungen (innerhalb des letzten Jahres) wie z.B. Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür, aktive gastrointestinale Blutungen oder chirurgische Eingriffe im oberen Gastrointestinaltrakt außer Pyloroplastik nur unter besonderer Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten, die Alendronsäure eingenommen hatten, wurde von oesophagealen Reaktionen (teilweise schwerwiegend und mit erforderlicher Krankenhauseinweisung) wie Ösophagitis, ösophageale Geschwüre und ösophageale Erosionen, selten gefolgt von ösophagealen Strikturen berichtet. Der Arzt muss deshalb aufmerksam auf alle Anzeichen und Symptome achten, die auf mögliche ösophageale Reaktionen hinweisen und die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, beim Auftreten von Symptomen ösophagealer Irritation wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken oder retrosternale Schmerzen sowie neues oder sich verschlimmerndes Sodbrennen das Arzneimittel abzusetzen und ärztlichen Rat 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 dem Patienten die vollständigen Dosierungsanweisungen gegeben und diese auch von ihm verstanden werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten müssen darüber informiert werden, dass Fehler in der Befolgung dieser Anweisungen das Risiko ösophagealer Probleme erhöhen können.

Obwohl in groß angelegten klinischen Studien kein erhöhtes Risiko festgestellt wurde, wurde selten (nach Markteinführung) von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren berichtet, manche davon schwerwiegend und mit Komplikationen. Ein Kausalzusammenhang kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Patienten sollen angewiesen werden, dass sie eine vergessene Dosis ALENDRONSÄURE BASICS einmal wöchentlich 70 mg Tabletten am darauffolgenden Morgen einnehmen sollen, nachdem sie das 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 Einnahme von Alendronsäure wird für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, bei denen die GFR niedriger als 35 ml/min ist, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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

ALENDRONSÄURE BASICS

einmal wöchentlich 70 mg Tabletten



Eine bestehende Hypokalzämie muss vor dem Beginn der Therapie mit Alendronsäure behoben worden sein (siehe Abschnitt 4.3). Andere Störungen des Mineralstoffwechsels (wie Vitamin-D-Mangel und Hypoparathyroidismus) sollten ebenfalls wirksam behandelt worden sein. Bei Patienten mit diesen Gegebenheiten müssen das Kalzium im Serum und die Symptome von Hypokalzämie während der Therapie mit Alendronsäure überwacht werden.

Aufgrund des positiven Effekts der Alendronsäure auf die Steigerung von Knochenmineralisation können sich das Serum-Kalzium und -Phosphat verringern. Dies ist gewöhnlich gering und asymptomatisch. Es gab jedoch Berichte symptomatischer Hypokalzämie, die gelegentlich auch schwerwiegend war und häufig bei Patienten mit prädisponierter Verfassung auftrat (z. B. Hypoparathyroidismus, Vitamin-D-Mangel und Kalzium-Malabsorption). Eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D ist daher bei Patienten, die Glukokortikoide erhalten, besonders wichtig.

Bei Krebspatienten, deren Behandlung hauptsächlich durch intravenös verabreichte Bisphosphonate erfolgt, wurde von Osteonekrose des Kiefers, insbesondere in Verbindung mit Zahnextraktionen und/oder lokalen Infektionen (einschließlich Osteomyelitis) berichtet. Viele dieser Patienten erhielten auch eine Chemotherapie und Corticosteroide. Bei Patienten mit Osteoporose, die orale Bisphosphonate erhielten, wurde ebenfalls von Osteonekrose des Kiefers berichtet.

Bei Patienten mit gleichzeitigen Risikofaktoren (z. B. Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Corticosteroide, mangelnder Mundhygiene) sollte vor der Behandlung mit Bisphosphonaten eine zahnärztliche Untersuchung mit entsprechenden Präventivmaßnahmen im Zahnbereich in Erwägung gezogen werden.

Während der Behandlung sollten bei solchen Patienten invasive Zahnbehandlungen wenn möglich vermieden werden. Bei Patienten, die während der Therapie mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose des Kiefers entwickeln, kann eine Zahnoperation das Befinden verschlechtern. Für Patienten, die eine Zahnbehandlung benötigen, sind keine Daten verfügbar die darauf hinweisen, ob das Abbrechen der Bisphosphonat-Behandlung das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers verringert.

Der Behandlungsplan sollte für jeden Patienten aufgrund der klinischen Beurteilung des behandelnden Arztes auf Basis der individuellen Nutzen/Risiko-Abwägung festgelegt werden.

Bei Patienten, die Bisphosphonate erhielten, wurde von Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen berichtet. Erfahrungen nach Markteinführung zeigten,

dass diese Symptome selten schwerwiegend und/oder hinderlich waren (siehe Abschnitt 4.8). Die Dauer bis zum Ausbrechen der Symptome variierte zwischen einem Tag und mehreren Monaten nach Beginn der Behandlung. Bei den meisten Patienten bildeten sich die Symptome nach dem Abbruch des Arzneimittels zurück. Bei einigen Patienten kehrten die Symptome bei Behandlung mit dem gleichen Medikament oder einem anderen Bisphosphonat wieder.

4.5 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn zur gleichen Zeit wie das Arzneimittel zu sich genommen, ist es wahrscheinlich, dass Nahrungsmittel und Getränke (einschließlich Mineralwasser), Kalzium-Ergänzungsmittel, Antazida sowie einige orale Arzneimittel die Absorption von Alendronsäure beeinträchtigen. Aus diesem Grund müssen die Patienten nach der Einnahme von Alendronsäure mindestens 30 Minuten warten, bevor sie irgendwelche andere orale Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2).

Andere Wechselwirkungen mit Arzneimitteln mit klinischer Signifikanz sind nicht zu erwarten. Eine Anzahl von Patientinnen erhielt bei den klinischen Studien während der Einnahme von Alendronsäure Östrogen (intravaginal, transdermal oder oral). Es wurden keine Nebenwirkungen festgestellt, die mit dieser gleichzeitigen Anwendung in Verbindung gebracht werden konnten.

Obwohl keine spezifischen Interaktionsstudien durchgeführt wurden, wurde Alendronsäure bei klinischen Studien gleichzeitig mit einer Vielzahl von normalerweise verschriebenen Arzneimitteln eingenommen, ohne dass klinisch relevante Wechselwirkungen auftraten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Anwendung während der Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Alendronsäure bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien erbrachten keine Hinweise auf direkt schädigende Wirkungen im Hinblick auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung oder die postnatale Entwicklung. Alendronsäure, die an trächtige Ratten verabreicht wurde, verursachte Dystokie in Verbindung mit einer Hypokalzämie (siehe Abschnitt 5.3). Angesichts der Indikation sollte Alendronsäure während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Anwendung während der Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alendronsäure in die menschliche Muttermilch übergeht. Angesichts der Indikation sollte Alendronsäure während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

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

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beobachtet. Es gibt keine Erkenntnisse, die darauf hinweisen, dass ALENDRONSÄURE BASICS einmal wöchentlich 70 mg Tabletten einen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

In einer Ein-Jahres-Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose war das generelle Verträglichkeitsprofil von „Fosamax“ einmal wöchentlich 70 mg (n=519) und Alendronsäure 10 mg/Tag (n=370) vergleichbar.

In zwei nahezu identisch aufgebauten Drei-Jahres-Studien bei post-menopausalen Frauen (Alendronsäure 10 mg: n=196, Placebo: n=397) war das generelle Verträglichkeitsprofil von Alendronsäure 10 mg/Tag und den Placebos vergleichbar.

Nebenwirkungen, die von den Prüfarzten als möglich, wahrscheinlich oder sicher als vom Arzneimittel verursacht berichtet wurden, werden nachstehend aufgeführt, sofern sie in beiden Behandlungsgruppen mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ in der Ein-Jahres-Studie oder mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ der mit Alendronsäure 10 mg/Tag behandelten Patienten sowie häufiger als bei den Patienten, die Placebos erhielten, in der Drei-Jahres-Studie auftraten:

	Ein-Jahres-Studie		Drei-Jahres-Studie	
	Fosamax einmal wöchentl. 70 mg (n= 519)	Alendronsäure 10 /mg/Tag (n= 370)	Alendronsäure 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

ALENDRONSÄURE BASICS

einmal wöchentlich 70 mg Tabletten



	Ein-Jahres-Studie		Drei-Jahres-Studie	
	Fosamax einmal wöchentl. 70 mg (n= 519)	Alendronsäure 10 /mg/Tag (n= 370)	Alendronsäure 10 /mg/Tag (n= 196)	Placebo (n= 397)
	%	%	%	%
Flatulenz	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
Magenulcus	0,0	1,1	0,0	0,0
Ösophageale Ulzera	0,0	0,0	1,5	0,0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen				
Schmerzen i.d. Skelettmuskulatur	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkrampf	0,2	1,1	0,0	1,0
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen	0,4	0,3	2,6	1,5

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:
 Sehr häufig (> 1/10)
 Häufig (≥1/100 bis < 1/10)
 Gelegentlich (≥1/1.000 bis < 1/100)
 Selten (≥1/10.000 bis < 1/1.000)
 Sehr selten (< 1/10.000)
 Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angio-ödem

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Selten: symptomatische Hypokalzämie, häufig in Verbindung mit prädisponierendem Befinden (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen

Augenerkrankungen:

Selten: Uveitis, Skleritis, Episkleritis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Bauchschmerzen, Dyspepsie, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz, ösophageales Ulkus*, Dysphagie*, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis*, ösophageale Erosionen*, Melaena

Selten: Ösophagusstriktur*, oropharyngeale Ulceration*, Störungen im oberen Gastrointestinaltrakt PUBS (Perforation, Ulzera und Blutungen) (siehe Abschnitt 4.4)

*Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Ausschlag, Juckreiz, Erythema

Selten: Ausschlag mit Photosensitivität

Sehr selten und Einzelfälle: Einzelfälle schwerer Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen:

Häufig: muskuloskeletale Schmerzen (Knochen, Muskel oder Gelenk)

Selten: Bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt wurden, wurde von Osteonekrose des Kiefers berichtet. Die Mehrheit der Berichte bezieht sich auf Krebspatienten, aber es wurden auch Fälle von Patienten berichtet, die gegen Osteoporose behandelt wurden. Osteonekrose des Kiefers wird grundsätzlich mit Zahnextraktion und/oder lokaler Infektion in Verbindung gebracht (einschließlich Osteomyelitis). Krebsdiagnose, Chemotherapie, Strahlentherapie, Corticosteroide und mangelnde Mundhygiene werden ebenfalls als Risikofaktoren angesehen; starke Schmerzen der Skelettmuskulatur (Knochen, Muskeln oder Gelenke) (siehe Abschnitt 4.4).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Selten: vorübergehende Symptome einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), üblicherweise zu Beginn der Behandlung

Labortestergebnisse:

Bei klinischen Studien wurden bei ca. 18 bzw. 10 % der Patienten, die Alendronsäure 10 mg/Tag einnahmen, asymptomatische, leichte und vorübergehende Senkungen des Serum-Kalziums und -Phosphats beobachtet gegenüber ca. 12 und 3% derjenigen Patienten, die Placebos einnahmen. Es traten Senkungen des Serum-Kalziums 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.

4.9 Überdosierung

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

Spezifische Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit Alendronsäure liegen nicht vor. Um die Alendronsäure zu binden, sollten Milch oder Antazida gegeben werden. Aufgrund 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: Biphosphonat zur Behandlung des Knochenbaus und der Mineralisierung.

ATC-Code: M05BA04

Der Wirkstoff von ALENDRONSÄURE BASICS einmal wöchentlich 70 mg Tabletten, die Alendronsäure, ist ein Bisphosphonat, das die durch Osteoklasten vermittelte Knochenresorption hemmt, ohne eine direkte Wirkung auf die Knochenbildung auszuüben. Präklinische Studien zeigten, dass Alendronsäure 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 Alendronsäure gebildeter Knochen ist von normaler Qualität.

ALENDRONSÄURE BASICS

einmal wöchentlich 70 mg Tabletten



Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Osteoporose wird definiert durch den BMD (Bone Mineral Density, Knochendichte) der Wirbelsäule oder der Hüfte mit 2,5 SD (Standard Deviation, Standardabweichung) unter dem Mittelwert eines durchschnittlichen jungen Menschen oder ungeachtet des BMD als frühere pathologische Fraktur.

Die therapeutische Gleichwertigkeit von Alendronsäure einmal wöchentlich 70 mg (n=519) und Alendronsäure 10 mg täglich (n=370) wurde in einer Ein-Jahres-Multicenter-Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose nachgewiesen. Die durchschnittliche Steigerung der Baseline des Lenden-Wirbelsäulen BMD betrug nach einem Jahr 5,1% (95% CI: 4,8, 5,4%) in der Gruppe, die einmal wöchentlich 70 mg erhielt und 5,4% (95% CI: 5,0, 5,8%) in der Gruppe mit 10 mg täglich. Die mittlere BMD-Steigerung betrug 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 beiden Behandlungsgruppen waren auch hinsichtlich der BMD-Steigerungen an anderen Skelettstellen vergleichbar.

Die Wirkung von Alendronsäure auf die Knochenmasse und Frakturinzidenz bei postmenopausalen Frauen wurden in zwei Phase-III-Studien mit identischem Aufbau (n=994) sowie in der Fraktur-Interventions-Studie (FIT: n=6.459) untersucht. In den Phase-III-Studien stieg die durchschnittliche Knochenmineraldichte (BMD) mit Alendronsäure 10 mg/Tag im Verhältnis zur Placebogruppe nach drei Jahren um 8,8%, 5,9% bzw. 7,8% an Wirbelsäule, Femurhals bzw. Trochanter an. Die BMD des Gesamtskeletts stieg ebenfalls signifikant an. In der mit Alendronsäure behandelten Gruppe wurde im Vergleich zur Placebogruppe eine Verminderung um 48% (Alendronsäure 3,2% gegenüber Placebo 6,2%) bei dem Anteil von Patientinnen, die eine oder mehrere Wirbelfrakturen erlitten hatten, erreicht. In der Zwei-Jahres-Verlängerung dieser Studien steigerte sich die BMD von Wirbelsäule und Trochanter weiterhin und die BMD des Femurhalses und des gesamten Körpers blieben stabil.

FIT bestand aus zwei Placebo-kontrollierten Studien mit täglicher Anwendung von Alendronsäure (5 mg täglich zwei Jahre lange und anschließend 10 mg täglich für ein oder zwei weitere Jahre):

- FIT 1: Eine Drei-Jahres-Studie an 2.027 Patientinnen mit mindestens einer vorbestehenden Wirbel- (Kompressions)-Fraktur. Bei dieser Studie verminderte die täglich verabreichte Alendronsäure das Auftreten von ≥ 1 neuen Wirbelfrakturen um 47% (Alendronsäure 7,9% gegenüber Placebo 15,0%). Zusätzlich wurde eine statistisch signifikante Verminderung der Inzidenz von Hüftfrakturen (1,1% gegenüber 2,2%, eine Verminderung von 51%) festgestellt.

- FIT 2: Eine Vier-Jahres-Studie an 4.432 Patientinnen mit einer niedrigen Knochenmasse, aber ohne vorbestehende Wirbelfraktur. Bei dieser Studie wurde bei der Analyse der Subgruppe mit osteoporotischen Frauen (37% der Grundgesamtheit, die nach der oben genannten Definition an Osteoporose litten) ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von Hüftfrakturen (Alendronsäure 1,0% gegenüber Placebo 2,2%, eine Verminderung von 56%) und in der Inzidenz von ≥ 1 Wirbelfraktur (2,9% gegenüber 5,8%, eine Verminderung von 50%) beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bezogen auf eine intravenöse Referenzdosis betrug die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Alendronsäure bei Frauen 0,64% für Dosen zwischen 5 und 70 mg, verabreicht nach nächtlichem Fasten und zwei Stunden vor Aufnahme eines standardisierten Frühstückstücks. Die Bioverfügbarkeit nahm entsprechend auf etwa 0,46% bis 0,39% ab, wenn die Alendronsäure eine oder eine halbe Stunde vor einem standardisierten Frühstück verabreicht wurde. Bei Osteoporosestudien wurde die Wirksamkeit von Alendronsäure nachgewiesen, wenn sie mindestens 30 Minuten vor dem ersten Essen oder Trinken des Tages verabreicht wurde.

Die Bioverfügbarkeit war vernachlässigbar, wenn die Alendronsäure mit oder bis zu zwei Stunden nach einem standardisierten Frühstück verabreicht wurde. Die gleichzeitige Einnahme von Alendronsäure mit Kaffee oder Orangensaft reduzierte die Bioverfügbarkeit um etwa 60 %.

Bei gesunden Probanden führte die Einnahme von oralem Prednison (20 mg dreimal täglich über fünf Tage) zu keiner klinisch bedeutsamen Veränderung der oralen Bioverfügbarkeit von Alendronsäure (ein durchschnittlicher Anstieg zwischen 20% und 44%).

Verteilung

Studien an Ratten haben ergeben, dass Alendronsäure sich nach intravenöser Gabe von 1 mg/kg vorübergehend in Weichteilgeweben verteilt, sich aber dann rasch in die 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 Alendronsäure bei Mensch oder Tier metabolisiert wird.

Elimination

Nach intravenöser Gabe einer einzelnen Dosis von ^{14}C -Alendronsäure wurden etwa 50% der radioaktiv markierten Substanz innerhalb von 72 Stunden mit dem Urin ausgeschieden und wenig oder keine Radioaktivität wurde im Stuhl wiedergefunden. Nach intravenöser Gabe einer einzelnen Dosis von 10 mg betrug die Nieren-Clearance von Alendronsäure 71 ml/min und die systemische Clearance überschritt nicht 200 ml/min. Die Plasmakonzentrationen fielen um mehr als 95% innerhalb von sechs Stunden nach der intravenösen Verabreichung. Die terminale Halbwertszeit beim Menschen, welche die Freisetzung von Alendronsäure aus dem Skelett widerspiegelt, wird auf über zehn Jahre geschätzt. Alendronsäure wird bei Ratten nicht über das saure oder basische Transportsystem der Nieren ausgeschieden und daher wird nicht angenommen, dass sie beim Menschen die Ausscheidung anderer Medikamente durch diese Transportsysteme beeinflusst.

Charakteristika beim Patienten

Präklinische Studien haben gezeigt, dass das Arzneimittel, das nicht in den 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 es wahrscheinlich, dass - wie bei Tieren - die renale Elimination von Alendronsäure bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert ist. Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine etwas erhöhte Akkumulation von Alendronsäure 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, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien an Ratten zeigten, dass die Behandlung mit Alendronsäure während der Tragezeit mit dem Auftreten von Dystokie bei den Muttertieren während des Gebärvorgangs einherging, was auf eine Hypokalzämie zurückzuführen war. In Studien verursachten hohe Dosen bei Ratten ein vermehrtes Auftreten von unvollständiger fetaler Ossifikation. Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Mannitol
- Croscarmellose-Natrium
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Talkum
- Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

entfällt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten stehen in PA/Al/PVC//Al Blistern zur Verfügung.

Es sind Packungen mit 4 (N1) und 12 (N1) Tabletten in Faltschachteln erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Basics GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Tel.: 0214-40399-0
Fax: 0214-40399-199
EMail: info@ranbaxy.de
Internet: www.basics.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

65216.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

13.07.2007

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2009

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig