

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alendronsäure Bluefish 70 mg einmal wöchentlich Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß, ovale, flache, 14 x 8 mm große Tabletten mit einer „70“ auf einer Seite markiert.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von postmenopausaler Osteoporose. Alendronsäure Bluefish 70 mg einmal wöchentlich Tabletten reduzieren das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine 70 mg Tablette einmal wöchentlich.

Die optimale Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung bei Osteoporose ist nicht festgelegt. Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung ist in regelmäßigen Abständen auf Grundlage des Nutzens und potenzieller Risiken von Alendronsäure Bluefish 70 mg einmal wöchentlich Tabletten für jeden Patienten individuell zu beurteilen, insbesondere bei einer Anwendung über 5 Jahre oder länger.

Um eine angemessene Resorption der Alendronsäure zu gewährleisten:

Alendronsäure Bluefish 70 mg einmal wöchentlich Tabletten dürfen nur mit einem Glas Leitungswasser 30 Minuten vor der ersten Nahrungs-, Flüssigkeits- oder Arzneimittelaufnahme eingenommen werden. Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrungsmittel und einige Arzneimittel können mit großer Wahrscheinlichkeit die Resorption der Alendronsäure verringern (siehe Abschnitt 4.5).

Hinweise, um den Transport in den Magen zu erleichtern und dadurch das potenzielle Risiko von lokalen und ösophagealen Irritationen/Nebenwirkungen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4):

- Alendronsäure Bluefish 70 mg einmal wöchentlich Tabletten dürfen nur nach dem Aufstehen mit einem vollen Glas Wasser (nicht weniger als 200 ml oder 7 fl.oz.) geschluckt werden.
- Patienten dürfen Alendronsäure Bluefish 70 mg einmal wöchentlich Tabletten nur als Ganzes schlucken. Die Patienten dürfen die Tablette nicht zerdrücken, nicht zerkauen oder die Tablette im Mund zergehen lassen, da ein Risiko für oropharyngeale Ulzera besteht.

- Patienten dürfen sich bis nach ihrer ersten Nahrungsaufnahme des Tages, die frühestens 30 Minuten nach der Einnahme der Tablette erfolgen darf, nicht hinlegen.
- Patienten dürfen sich mindestens 30 Minuten nach Einnahme von Alendronsäure Bluefish 70 mg einmal wöchentlich Tabletten nicht hinlegen.
- Alendronsäure Bluefish 70 mg einmal wöchentlich Tabletten dürfen nicht vor dem Zubettgehen oder vor dem Aufstehen eingenommen werden.

Den Patienten sollte zusätzliches Calcium und Vitamin D verabreicht werden, wenn die Aufnahme durch deren Ernährung nicht ausreichend ist (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei älteren Menschen: In klinischen Studien bestanden keine altersbezogenen Unterschiede im Hinblick auf das Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofil von Alendronsäure. Daher ist eine Anpassung der Dosierung bei älteren Menschen nicht notwendig.

Anwendung bei Niereninsuffizienz: Die Dosierung braucht nicht angepasst zu werden, wenn die GFR höher als 35 ml/min ist. Alendronsäure Bluefish 70 mg einmal wöchentlich Tabletten sind, wegen dem Mangel an Erfahrung, bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht empfehlenswert, bei der die GFR geringer als 35 ml/min ist.

Kinder und Jugendliche: Natriumalendronat 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 Kindes- und Jugendalter zur Verfügung stehen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Alendronsäure Bluefish 70 mg einmal wöchentlich Tabletten wurden nicht bezüglich der Behandlung von durch Glukokortikoide verursachter Osteoporose getestet.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Anomalien des Ösophagus oder andere Faktoren, welche die Leerung der Speiseröhre beeinträchtigen, wie z. B. Striktur oder Achalasie.
- Unfähigkeit, mindestens 30 Minuten lang aufrecht zu stehen oder zu sitzen.
- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Hypokalziämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt

Alendronsäure kann lokale Irritationen der Schleimhaut des oberen Verdauungstraktes verursachen. Da ein Risiko der Verschlimmerung des Grundleidens besteht, ist bei der Anwendung von Alendronsäure Vorsicht geboten bei Patienten mit aktiven gastrointestinalen Problemen, wie z. B. Dysphagie, Erkrankung der Speiseröhre, Durchfall, Duodenitis, Geschwüren oder mit kürzlich (innerhalb von einem Jahr) aufgetretenen größeren gastrointestinalen Erkrankungen, wie z. B. peptisches Ulkus, aktive gastrointestinale Blutungen oder chirurgische Eingriffe (außer Pyloroplastik) im oberen Verdauungstrakt (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit einem diagnostizierten Barrett-Ösophagus muss der verschreibende Arzt den Nutzen und möglichen Risiken von Alendronsäure individuell sorgfältig prüfen.

Ösophageale Erkrankungen (manchmal schwerwiegend mit Bedarf an stationärer Behandlung), wie z. B. Ösophagitis, ösophageale Geschwüre und ösophageale Erosio, in seltenen Fällen gefolgt von einer Ösophagusstriktur, wurden bei Patienten beobachtet, denen Alendronsäure verabreicht wurde. Ärzte

müssen deshalb auf jegliche Anzeichen oder Symptome einer eventuellen ösophagealen Erkrankung achten, und Patienten sind dazu angehalten, die Einnahme von Alendronsäure abubrechen und einen Arzt aufzusuchen, sollten sich Symptome von ösophagealen Irritationen, wie z. B. Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken oder retrosternale Schmerzen, aufkommendes oder sich verschlimmerndes Sodbrennen bemerkbar machen (siehe Abschnitt 4.8).

Das Risiko schwerwiegender ösophagealer Nebenwirkungen scheint bei jenen Patienten höher zu sein, die Alendronsäure nicht richtig einnehmen und/oder die Alendronsäure weiterhin einnehmen, nachdem sich Symptome von eventuellen ösophagealen Irritationen gezeigt haben. Es ist überaus wichtig, dass die Dosierungsinformationen in ihrer Gesamtheit dem Patienten zur Verfügung stehen und von diesem verstanden werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sind darüber zu informieren, dass Abweichungen bei der Befolgung der Anweisungen das Risiko von ösophagealen Problemen erhöht.

Während kein erhöhtes Risiko in ausführlichen klinischen Tests festgestellt wurde, gibt es dennoch seltene Berichte (nach der Markteinführung) von Magen- oder Duodenalgeschwüren, darunter schwerwiegende mit einigen Komplikationen (siehe Abschnitt 4.8).

Osteonekrose des Kiefers

Osteonekrose des Kiefers, für gewöhnlich in Verbindung mit dem Entfernen von Zähnen und/oder lokalen Infektionen (einschließlich Knochenmarkentzündung) wurde bei Krebspatienten beobachtet, die vor allem intravenös mit Bisphosphonaten behandelt wurden. Viele dieser Patienten erhielten eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Osteonekrose des Kiefers wurde ebenfalls bei Patienten mit Osteoporose beobachtet, denen Bisphosphonate oral verabreicht wurden.

Bei der Beurteilung des individuellen Risikos für die Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers sind folgende Risikofaktoren zu berücksichtigen:

- Potenz des Bisphosphonats (am höchsten für Zoledronsäure), Art der Anwendung (siehe oben) und kumulative Dosis
- Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Kortikosteroide, Angiogenese-Hemmer, Rauchen
- Zahnerkrankungen in der Krankengeschichte, schlechte Mundhygiene, Parodontitis, invasive zahnärztliche Eingriffe und schlecht angepasster Zahnersatz.

Bei Patienten mit einer schlechten Zahngesundheit ist eine zahnärztliche Untersuchung mit geeigneten Präventionsmaßnahmen vor einer Behandlung mit Bisphosphonaten in Betracht zu ziehen.

Während der Behandlung sollten diese Patienten größere zahnärztliche Eingriffe soweit möglich vermeiden. Bei Patienten, bei denen eine Osteonekrose des Kiefers während der Behandlung mit Bisphosphonaten aufkommt, kann ein zahnärztlicher Eingriff die Umstände noch verschlimmern. Zu Patienten, bei denen zahnärztlicher Eingriffe erforderlich sind, gibt es keine Daten aus denen zu schließen wäre, ob eine Unterbrechung der Bisphosphonat- Behandlung das Risiko von Osteonekrosen verringert.

Der Therapieplan jedes Patienten beruht auf einer klinischen Beurteilung des behandelnden Arztes, basierend auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.

Während einer Bisphosphonat-Behandlung sind diese Patienten zu einer guten Mundhygiene sowie regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen beim Zahnarzt anzuhalten und alle oralen Symptome wie bewegliche Zähne, Schmerzen oder Schwellungen zu melden.

Knochennekrosen 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, chemotherapeutische Behandlungen und/oder lokale Risikofaktoren wie z. B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Knochennekrose des äußeren Gehörgangs muss bei Patienten,

die Bisphosphonate erhalten und mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohreninfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

Schmerzen des Bewegungsapparates

Knochen-, Gelenk-, und/oder Muskelschmerzen wurden bei Patienten, die Bisphosphonate einnehmen, beobachtet. Laut Erkenntnissen nach der Markteinführung waren diese Symptome nur in seltenen Fällen schwerwiegend und/oder funktionseinschränkend (siehe Abschnitt 4.8). Die Zeit bis zum Einsetzen der Symptome reichte von einem Tag bis hin zu mehreren Monaten nach Beginn der Behandlung. Bei den meisten Patienten verschwanden die Symptome nach dem Abbruch wieder. Bei einer Teilmenge traten die Symptome wieder auf, wenn die Behandlung mit demselben Arzneimittel oder einem anderen Bisphosphonat wiederaufgenommen 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 Femurcondylen. 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 ist bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls zu untersuchen. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen ist ebenfalls berichtet worden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur ist ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Betracht zu ziehen.

Während einer Behandlung mit Bisphosphonaten ist den Patienten zu raten, über jegliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen ist auf eine unvollständige Femurfraktur hin zu untersuchen.

Hautreaktionen

Nach der Markteinführung wurde in seltenen Fällen über schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse berichtet.

Versäumte Einnahme

Patienten sind anzuweisen, beim Versäumnis der Einnahme der wöchentlichen Dosis von Alendronsäure Bluefish 70 mg einmal wöchentlich Tabletten, die Tablette am nächsten Morgen einzunehmen, nachdem das Versäumnis bemerkt wurde. Sie dürfen nicht zwei Tabletten am selben Tag einnehmen, sondern die Einnahme von einer Tablette pro Woche planmäßig am dafür vorgesehenen Wochentag fortsetzen.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

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

Knochen- und Mineralstoffwechsel

Es sollten andere Ursachen für Osteoporose als Östrogenmangel und allgemeines Altern in Erwägung gezogen werden.

Eine Hypokalzämie muss erfolgreich behandelt werden, bevor eine Therapie mit Alendronsäure begonnen werden darf. (siehe Abschnitt 4.3). Andere Erkrankungen, die den Mineralstoffwechsel beeinträchtigen (wie z. B. Vitamin D-Mangel und Hypoparathyreoidismus) sollten ebenfalls wirksam behandelt werden bevor eine Therapie mit diesem Arzneimittel begonnen werden darf. Patienten mit diesen Erkrankungen sind während der Behandlung mit Alendronsäure Bluefish 70 mg einmal wöchentlich Tabletten regelmäßig auf Veränderungen des Serumkalziumspiegels und auf Symptome einer Hypokalzämie zu überwachen.

Aufgrund der positiven Wirkung von Alendronsäure in Bezug auf eine Erhöhung des Knochenmineralanteils, können Verminderungen der Kalzium- und Phosphatwerte im Serum auftreten, insbesondere bei Patienten unter einer Glukokortikoidbehandlung, da bei diesen die Kalzium-Resorption vermindert sein kann. Diese ist in der Regel gering und asymptomatisch. Jedoch wurden selten Fälle symptomatischer Hypokalzämie berichtet, die gelegentlich schwerwiegend verliefen, die oft bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Faktoren auftraten (z. B. Hypoparathyreoidismus, Vitamin D-Mangel und Calcium-Malabsorption). Eine angemessene Versorgung mit Calcium und Vitamin D bei Patienten, denen Glukokortikoide verabreicht werden, ist insbesondere sicherzustellen.

Alendronsäure Bluefish enthält Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme können Nahrungsmittel und Getränke (einschließlich Mineralwasser), Calcium-Präparate, Antazida und einige orale Arzneimittel die Resorption von Alendronsäure beeinträchtigen. Aus diesem Grund müssen Patienten mindestens 30 Minuten nach der Einnahme von Alendronsäure Bluefish 70 mg einmal wöchentlich Tabletten warten, bevor sie andere orale Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2).

Es werden keine weiteren Wechselwirkungen mit Arzneimitteln von klinischer Bedeutung erwartet. Eine gewisse Anzahl von Patienten hatten in klinischen Versuchen Östrogen (intravaginal, transdermal, oder oral) während der Behandlung mit Alendronsäure verabreicht bekommen. Es wurden keine negativen Auswirkungen bezüglich ihrer gleichzeitigen Anwendung beobachtet.

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

Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt, jedoch wurde Alendronsäure in klinischen Studien zusammen mit einer Vielzahl von häufig verschriebenen Arzneimitteln verabreicht, ohne dass negative klinische Wechselwirkungen auftraten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Alendronsäure ist während der Schwangerschaft nicht anzuwenden. Es liegen keine adäquaten oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Alendronsäure bei Schwangeren vor. In Tierstudien zeigte sich eine Reproduktionstoxizität. Die Verabreichung von Alendronsäure an trächtige Ratten verursachte eine Dystokie, die mit Hypokalzämie in Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alendronsäure/-metabolite in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Alendronsäure darf nicht von stillenden Frauen eingenommen werden.

Fertilität

Bisphosphonate werden in die Knochenmatrix eingebaut, aus der sie sukzessive über Jahre hinweg freigesetzt werden. Die Menge an Bisphosphonat, die beim Erwachsenen in den Knochen eingebaut wird, und damit die Menge, die für die Freisetzung in den systemischen Kreislauf zur Verfügung steht, korreliert direkt mit der Dosis und Dauer der Bisphosphonat-Einnahme (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten zur Gefährdung des Fötus beim Menschen vor. Allerdings besteht ein theoretisches Risiko für eine fetale Schädigung, insbesondere des Skelettsystems, falls eine Frau nach Ende einer Bisphosphonat-Therapie schwanger wird. Inwieweit sich Variablen wie der Zeitraum zwischen dem

Absetzen der Bisphosphonattherapie und der Empfängnis, die Art des verwendeten Bisphosphonat und die Art der Anwendung (intravenös oder oral) auf das Risiko auswirkt, wurde nicht untersucht.

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

Alendronsäure Bluefish hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Jedoch wurden bestimmte Nebenwirkungen (zum Beispiel verschwommenes Sehen, Schwindel, starke Knochen-, Muskel- oder Gelenkschmerzen (siehe Abschnitt 4.8) unter Alendronsäure Bluefish 70 mg einmal wöchentlich Tabletten berichtet, die die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei einigen Patienten beeinträchtigen können. Das Ansprechen auf Alendronsäure Bluefish 70 mg einmal wöchentlich Tabletten ist individuell verschieden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer einjährigen Studie an post-menopausalen Frauen mit Osteoporose, fielen die Gesamtsicherheitsprofile von Alendronsäure einmal wöchentlich 70 mg (n=519) und Alendronsäure 10 mg/Tag (n=370) ähnlich aus.

In zwei dreijährigen Studien mit weitgehend identischen Parametern, fielen die Gesamtsicherheitsprofile bei post-menopausalen Frauen (Alendronsäure 10 mg: n=196, Placebo: n=397) von Alendronsäure 10 mg/Tag und dem Placebo ebenfalls ähnlich aus.

Nebenwirkungen, welche die Forscher als möglich, wahrscheinlich oder mit Sicherheit dem Medikament zugeordnet haben, sind hier unten aufgeführt, wenn sie entweder bei $\geq 1\%$ der Patienten in einer der Behandlungsgruppen der einjährigen Studie, oder bei $\geq 1\%$ der mit Alendronsäure 10 mg/Tag behandelten Patienten und mit einer höheren Häufigkeit als bei Patienten, denen das Placebo in den dreijährigen Studien verabreicht wurde, auftreten:

	Einjährige Studie		Dreijährige Studien	
	Alendronsäure einmal wöchentlich 70 mg (n = 519)	Alendronsäure 10 mg/Tag (n = 370)	Alendronsäure 10 mg/Tag (n = 196)	Placebo (n = 397)
	%	%	%	%
<i>Gastro-intestinal</i>				
Bauchschmerzen	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
Säure-Rückfluss	1,9	2,4	2,0	4,3
Übelkeit	1,9	2,4	3,6	4,0
Abdominale Distension	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
Magengeschwüre	0,0	1,1	0,0	0,0
Ösophageale Geschwüre	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Muskel und Skelett</i>				
Muskel-Skelett- (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-) Schmerzen	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkrämpfe	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Neurologisch</i>				
Kopfschmerzen	0,4	0,3	2,6	1,5

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden ebenfalls während klinischen Studien und/oder nach der Markteinführung beobachtet:

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$)

Sehr selten ($< 1/10\ 000$)

<i>Erkrankungen des Immunsystems:</i>	<i>Selten:</i> Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödeme
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>	<i>Selten:</i> Symptomatische Hypokalzämie oft verbunden mit prädisponierenden Umständen [§]
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>	<i>Häufig:</i> Kopfschmerzen, Schwindel [†] <i>Gelegentlich:</i> Dysgeusie [†]
<i>Augenerkrankungen</i>	<i>Gelegentlich:</i> Augenentzündungen (Uveitis, Skleritis oder Episkleritis)
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:</i>	<i>Häufig:</i> Vertigo [†] <i>Sehr selten:</i> Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	<i>Häufig:</i> Bauchschmerzen, Dyspepsie, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz, ösophageales Ulkus*, Dysphagie*, Magenüberdehnung, Säure-Rückfluss <i>Gelegentlich:</i> Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis*, ösophageale Erosionen*, Meläna [†] <i>Selten:</i> Ösophagusstriktur*, oropharyngeale Ulzerationen*, Perforationen, Ulzera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt (PUBs) [§]

<p>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</p>	<p><i>Häufig:</i> Alopezie[†], Pruritus[†]</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Hautausschlag, Erythem</p> <p><i>Selten:</i> Ausschlag mit Photosensitivität, schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse[‡]</p>
<p>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:</p>	<p><i>Sehr häufig:</i> Muskuloskelettale (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-) Schmerzen, manchmal auch stark^{†§}</p> <p><i>Häufig:</i> Gelenkschwellungen[†]</p> <p><i>Selten:</i> Osteonekrose des Kiefers^{‡§}, atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)[‡]</p>
<p>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</p>	<p><i>Häufig:</i> Asthenie[†], peripheres Ödem[†]</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Vorübergehende Symptome einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), üblicherweise bei Therapiebeginn[†]</p>
<p>§ Siehe Abschnitt 4.4. [†] Die Häufigkeit in klinischen Studien war in Arzneimittel- und Placebo-Gruppe ähnlich. * Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4. [‡] Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung beobachtet. Die Häufigkeit „selten“ wurde auf Grundlage relevanter klinischer Studien geschätzt. [‡]Nach Markteinführung beobachtet.</p>	

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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Hypokalzämie, Hypophosphatämie und Nebenwirkungen im oberen Verdauungstrakt, wie z. B. Magenbeschwerden, Sodbrennen, Ösophagitis, Gastritis oder Geschwüre können durch orale Überdosierung verursacht werden.

Behandlung

Es sind keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung von Alendronsäure verfügbar. Um Alendronsäure zu binden sollten Milch oder Antazida eingenommen werden. Durch das bestehende Risiko auftretender ösophagealer Reizungen, sollte ein Erbrechen nicht erzwungen werden und der Patient sollte in einer vollkommen aufrechten Position verweilen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate, zur Behandlung von Knochenerkrankungen.
ATC-Code: M05B A04

Wirkmechanismus

Der Wirkstoff von Alendronsäure Bluefish 70 mg einmal wöchentlich Tabletten – Alendronat-Mononatriumtrihydrat - ist ein Bisphosphonat, das den osteoklastischen Knochenabbau ohne direkte Auswirkungen auf die Knochenbildung hemmt. Präklinische Studien haben gezeigt, dass sich Alendronsäure vorzugsweise an Stellen des aktiven Knochenabbaus lokalisieren lässt. Die Aktivität von Osteoklasten wird gehemmt, das Recruitment oder die Anhaftung dieser jedoch nicht. Der während der Behandlung mit Alendronsäure gebildete Knochen ist, was seine Qualität angeht, völlig normal.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Behandlung von postmenopausaler Osteoporose

Es liegt eine Osteoporose vor, wenn die BMD der Wirbelsäule oder der Hüfte 2,5 SD unter dem Durchschnittswert der jungen Bevölkerung liegt, oder bei vorherigen durch Fragilität verursachten Frakturen, ungeachtet der BMD.

Die therapeutische Äquivalenz von Alendronsäure einmal wöchentlich 70 mg (n=519) und Alendronsäure 10 mg täglich (n=370) wurde in einer einjährigen Studie in vielen Zentren an Frauen in den Wechseljahren mit Osteoporose erwiesen. Die Haupterhöhungen des Ausgangswertes der BMD der Lendenwirbelsäule betragen in einem Jahr 5,1 % (95 % CI: 4,8; 5,4 %) in der „70 mg einmal wöchentlich“-Gruppe und 5,4 % (95 % CI: 5,0; 5,8 %) in der „10 mg täglich“-Gruppe. Die Haupterhöhungen der BMD betragen jeweils bei der „70 mg einmal wöchentlich“-Gruppe und der „10 mg täglich“-Gruppe 2,3 % und 2,9 % für den Schenkelhals, und 2,9 % und 3,1 % für die gesamte Hüfte. Die beiden Behandlungsgruppen ähnelten sich ebenfalls in Bezug auf die BMD-Erhöhungen in anderen Skelettstrukturen.

Die Auswirkungen von Alendronsäure auf die Knochenmasse und auf das Auftreten von Frakturen bei Frauen in den Wechseljahren wurden in zwei ersten Wirksamkeitsstudien mit weitgehend identischen Parametern (n=994) sowie im Fracture Intervention Trial (FIT: n=6.459) erforscht.

In den ersten Wirksamkeitsstudien erhöhte sich bei Alendronsäure 10 mg/Tag die Hauptknochenmineraldichte (BMD) gegenüber dem Placebo - nach drei Jahren betrug diese jeweils 8,8 %; 5,9 % und 7,8 % für die Wirbelsäule, den Schenkelhals und den Trochanter. Die BMD des gesamten Körpers erhöhte sich ebenfalls bedeutsam. Es gab eine Verringerung von 48 % (Alendronsäure 3,2 % gegenüber dem Placebo 6,2 %) des Anteils der Patienten, die mit Alendronsäure behandelt wurden, und bei denen eine oder mehrere Wirbelfrakturen wie bei den Patienten, denen das Placebo verabreicht wurde, auftraten. In der zweijährigen Verlängerung dieser Studien stiegen die BMD der Wirbelsäule und des Trochanter weiter an, und die BMD des Schenkelhalses und des gesamten Körpers blieben gleich.

Der FIT bestand aus zwei Placebo kontrollierten Studien, bei denen Alendronsäure täglich (zwei Jahre lang 5 mg täglich und 10 mg täglich für ein oder zwei zusätzliche Jahre) zum Einsatz kam:

- FIT 1: Eine dreijährige Studie mit 2 027 Patienten, die als Ausgangspunkt mindestens eine Wirbelstauchung oder -fraktur aufwiesen. In dieser Studie reduzierte die tägliche Einnahme von Alendronsäure die Inzidenz von ≥ 1 neuen Wirbelfrakturen um 47 % (Alendronsäure 7,9 % gegenüber dem Placebo 15,0 %). Darüber hinaus wurde eine statistisch bedeutende Verringerung der Vorfälle mit Hüftfrakturen (1,1 % gegenüber 2,2 %, eine Verringerung von 51 %) ausgemacht.
- FIT 2: Eine vierjährige Studie mit 4 432 Patienten mit einer niedrigen Knochenmasse, jedoch ohne Anzeichen von Wirbelfrakturen. In dieser Studie konnte ein bedeutender Unterschied in der Analyse der beiden Untergruppen von Frauen mit Osteoporose (37 % der Gesamtbevölkerung die unter die obige Definition von Osteoporose fällt) bei Vorfällen mit Hüftfrakturen (Alendronsäure 1,0 % gegenüber Placebo 2,2 %, eine Verringerung von 56 %) und bei Vorfällen mit 1 Wirbelfraktur (2,9 % gegenüber 5,8 %, eine Verringerung von 50 %) beobachtet werden.

Laburuntersuchungen

In klinischen Studien wurden bei ca. 18% bzw. 10% der Patienten, die mit 10 mg Alendronsäure pro Tag behandelt wurden, asymptotische, leichte und vorübergehende Abnahmen der Kalzium- und Phosphatwerte im Serum beobachtet, im Vergleich zu 12% bzw. 3% unter Placebo. Die Inzidenzen für eine Abnahme von Serum-Kalzium auf weniger als 8,0 mg/dl (2,0 mMol/l) und von Serum-Phosphat auf $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mMol/l) war jedoch in beiden Behandlungsgruppen ähnlich.

Kinder und Jugendliche

Natriumalendronat wurde bei einer kleinen Anzahl von Patienten unter 18 Jahren mit Osteogenesis imperfecta untersucht. Die Ergebnisse reichen nicht aus, um die Anwendung von Natriumalendronat bei Kindern und Jugendlichen mit Osteogenesis imperfecta zu empfehlen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Gegenüber einer intravenösen Referenz-Dosis beträgt die durchschnittliche orale Bioverfügbarkeit von Alendronsäure bei Frauen für Dosierung von 5 bis 70 mg 0,64 %, wenn dieses nach einer Nacht auf leeren Magen und zwei Stunden vor einem normalen Frühstück eingenommen wurde. Die Bioverfügbarkeit sinkt jeweils ungefähr um 0,46 % und 0,39 % wenn Alendronsäure eine Stunde oder eine halbe Stunde vor einem normalen Frühstück eingenommen wurde. In Studien zur Osteoporose war Alendronsäure wirksam, wenn es mindestens 30 Minuten vor der ersten Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme eingenommen wurde.

Die Bioverfügbarkeit war geringfügig, wenn Alendronsäure innerhalb oder bis zu zwei Stunden nach einem normalen Frühstück eingenommen wurde. Die gleichzeitige Einnahme von Alendronsäure und Kaffee oder Orangensaft verringert die Bioverfügbarkeit um ca. 60%.

Bei gesunden Testpersonen ergab oral verabreichtes Prednison (20 mg drei Mal täglich fünf Tage lang) keine bedeutsamen klinischen Veränderungen der oralen Bioverfügbarkeit von Alendronsäure (eine durchschnittliche Erhöhung von 20 % bis 44 %).

Verteilung

Studien bei Raten haben ergeben, dass sich Alendronsäure bei einer intravenösen Verabreichung von 1 mg/kg vorübergehend in Weichgeweben verteilt, dann aber schnell an die Knochen verteilt oder im Urin ausgeschieden wird. Die durchschnittlich gleich bleibende Menge der Verteilung - ausschließlich in Knochen - beträgt beim Menschen mindesten 28 Liter. Die Konzentrationen des Medikaments im Plasma nach therapeutisch oral verabreichten Dosierungen sind zu gering, um bei der Analyse aufzufallen (<5 ng/ml). Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt ca. 78 %.

Biotransformation

Es gibt keine Beweise dafür, dass Alendronsäure bei Menschen oder Tieren metabolisiert wird.

Elimination

Bei einer intravenösen Dosierung von [14C]Alendronsäure werden ca. 50 % der Radioaktivität innerhalb von 72 Stunden im Urin ausgeschieden und geringfügige oder keine Spuren von Radioaktivität wurden im Stuhl gefunden. Bei einer 10 mg intravenösen Dosis, betrug die Nieren-Clearance von Alendronsäure 71 ml/min, und die systemische Clearance überstieg nicht die 200 ml/min. Die Plasmakonzentration sank um mehr als 95 % innerhalb von sechs Stunden nach der intravenösen Verabreichung. Die terminale Halbwertszeit wird beim Menschen auf zehn Jahre geschätzt, was die Ausscheidungsdauer von Alendronsäure durch die Knochen darstellt. Alendronsäure wird bei Ratten nicht durch die sauren oder basischen Transportsysteme der Nieren ausgeschieden, und sollte daher auch nicht die Ausscheidung von anderen Arzneimitteln durch diese Systeme beim Menschen beeinträchtigen.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Präklinische Studien zeigen, dass das nicht im Knochen eingelagerte Arzneimittel schnell im Urin ausgeschieden wird. Es konnte keine Evidenz für eine Sättigung der Knochenaufnahme nach mehreren intravenösen Dosierungen von bis zu 35 mg/kg bei Tieren beobachtet werden. Trotz allem sind keine klinischen Daten verfügbar, es kann sein, dass die Ausscheidung von Alendronsäure durch die Nieren bei Patienten mit Niereninsuffizienz, wie bei den Tieren, geringer ausfällt. Deswegen kann man bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion eine höhere Ansammlung von Alendronsäure in den Knochen erwarten (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien bei Ratten ergaben, dass die Behandlung mit Alendronsäure während der Schwangerschaft mit Dystokie, hervorgerufen durch Hypokalzämie, bei weiblichen Tieren während der Geburt hervorgerufen werden kann. In Studien, bei denen Ratten eine hohe Dosis verabreicht wurde, konnten Vorfälle von unvollständiger fötaler Knochenbildung beobachtet werden. Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Magnesiumstearat

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

Al/Al Blisterpackung
Packungen von 2, 4, 8, 12, 40 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bluefish Pharmaceuticals AB
Gavlegatan 22
113 30 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-28322

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Juni 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

05.2023

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.