

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alendronsäure Bluefish 70 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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 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 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 Tabletten dürfen nur mit einem Glas Leitungswasser mindestens 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 von 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 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 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 Tabletten nicht hinlegen.
- Alendronsäure Bluefish 70 mg 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. Deshalb ist eine Dosisanpassung 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 Tabletten sind wegen fehlender Erfahrung bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit einer GFR unter 35 ml/min nicht empfehlenswert.

*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 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. Strikturen oder Achalasie.
- Unfähigkeit, mindestens 30 Minuten lang aufrecht zu stehen oder zu sitzen.
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Hypokalzämie.

### **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 bekanntem Barrett-Ösophagus

muss der verordnende Arzt den Nutzen und die möglichen Risiken von Alendronsäure jeweils individuell abwägen.

Ösophageale Erkrankungen (manchmal schwerwiegend mit Bedarf an stationärer Behandlung), wie z. B. Ösophagitis, ösophageale Geschwüre und ösophageale Erosionen, 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. Patienten sind dazu angehalten, die Einnahme von Alendronsäure abzubrechen und den 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 informiert zu werden, 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 und chemotherapeutischen 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 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 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 sollte ist den Patienten geraten werden zu raten, über jegliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte ist auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden zu untersuchen.

### Hautreaktionen

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

### Versäumte Einnahme

Patienten sind anzuweisen, beim Versäumnis der Einnahme der wöchentlichen Dosis von Alendronsäure Bluefish 70 mg 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 einer 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 die Therapie mit Alendronsäure einsetzt (siehe Abschnitt 4.3). Andere Erkrankungen, die den Mineralstoffwechsel beeinträchtigen

(wie z. B. Vitamin D-Mangel und Hypoparathyreoidismus) sollten ebenfalls wirksam behandelt werden, bevor die Therapie mit diesem Arzneimittel beginnt. Patienten mit diesen Erkrankungen sind während der Behandlung mit Alendronsäure Bluefish 70 mg Tabletten regelmäßig auf Serumkalziumspiegel 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 Glukocortikoidbehandlung, da bei diesen die Kalzium-Resorption vermindert sein kann. Diese sind 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 Glukocortikoide 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 die Patienten mindestens 30 Minuten nach der Einnahme von Alendronsäure Bluefish 70 mg Tabletten warten, bevor sie andere orale Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2).

Es werden keine anderen klinisch signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen erwartet. In klinischen Studien erhielt eine Reihe von Patientinnen Östrogen (intravaginal, transdermal oder oral) zusammen mit Alendronsäure. Es wurden keine negativen Auswirkungen bezüglich ihrer gleichzeitigen Anwendung beobachtet.

Da die Anwendung von NSAR 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 geeigneten 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 einer Hypokalzämie in Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 5.3).

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alendronsäure 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 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 Tabletten berichtet, welche die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen einiger Patienten beeinträchtigen können. Das Ansprechen auf Alendronsäure Bluefish 70 mg Tabletten kann individuell verschieden ausfallen (siehe Abschnitt 4.8).

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer 1-Jahres-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 3-Jahres-Studien mit weitgehend identischem Design fielen die Gesamtsicherheitsprofile bei post-menopausalen Frauen (Alendronsäure 10 mg: n=196, Placebo: n=397) von Alendronsäure 10 mg/Tag und Placebo ebenfalls ähnlich aus.

Folgende Nebenwirkungen, welche die Prüfarzte als möglich, wahrscheinlich oder mit Sicherheit dem Medikament zugeordnet haben, sind hier unten aufgeführt,

- die in der 1-Jahres-Studie bei  $\geq 1$  % in einer der Behandlungsgruppen auftraten oder
- die in den 3-Jahres-Studien bei  $\geq 1$  % der mit Alendronsäure 10 mg/Tag behandelten Patienten und mit einer höheren Häufigkeit als bei Patienten unter Placebo auftraten.

	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 ( $< 1/10\ 000$ )

<b><i>Erkrankungen des Immunsystems:</i></b>	<i>Selten:</i> Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödeme
<b><i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i></b>	<i>Selten:</i> Symptomatische Hypokalzämie, meist bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Faktoren <sup>§</sup>
<b><i>Erkrankungen des Nervensystems:</i></b>	<i>Häufig:</i> Kopfschmerzen, Schwindel <sup>†</sup>  <i>Gelegentlich:</i> Dysgeusie <sup>†</sup>
<b><i>Augenerkrankungen:</i></b>	<i>Gelegentlich:</i> Augenentzündungen (Uveitis, Skleritis, Episkleritis)
<b><i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:</i></b>	<i>Häufig:</i> Vertigo <sup>†</sup>  <i>Sehr selten:</i> Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate).
<b><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i></b>	<i>Häufig:</i> Bauchschmerzen, Dyspepsie, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz, ösophageales Ulkus*, Dysphagie*, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen  <i>Gelegentlich:</i> Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis*, ösophageale Erosionen*, Meläna <sup>†</sup>  <i>Selten:</i> Ösophagusstriktur*, oropharyngeale Ulzerationen*, Perforationen, Ulzera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt (PUBs) <sup>§</sup>
<b><i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i></b>	<i>Häufig:</i> Alopezie <sup>†</sup> , Pruritus <sup>†</sup>

	<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><b><i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:</i></b></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 subtrocantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate) ⊥</p>
<p><b><i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i></b></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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger- Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), anzuzeigen.

## 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 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 von normaler Qualität.

### *Behandlung von postmenopausaler Osteoporose*

**Osteoporose wird definiert als BMD (bone mineral density) der Wirbelsäule oder der Hüfte, die 2,5 Standardabweichungen-SD unter dem Mittelwert der normalen, jungen Bevölkerung liegt oder bei vorherigen durch Fragilität verursachten Frakturen, unabhängig von der Knochenmineraldichte (BMD).**

Die therapeutische Äquivalenz von Alendronsäure einmal wöchentlich 70 mg (n=519) und Alendronsäure 10 mg täglich (n=370) wurde in einer einjährigen Multicenter-Studie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose gezeigt. Die mittleren Anstiege der BMD der Lendenwirbelsäule betragen in einem Jahr 5,1 % (95 % CI: 4,8; 5,4 %) der Ausgangswerte in der Gruppe, die 70 mg Alendronsäure einmal wöchentlich erhielt, und 5,4 % (95 % CI: 5,0; 5,8 %) in der Gruppe, die 10 mg Alendronsäure einmal täglich erhielt. Die mittleren Anstiege 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 post-menopausalen Frauen wurden in zwei ersten Wirksamkeitsstudien mit weitgehend identischem Design (n=994) sowie im Fracture Intervention Trial (FIT: n=6.459) erforscht.

In den ersten Wirksamkeitsstudien erhöhte sich unter Alendronsäure 10 mg/Tag die mittlere Knochenmineraldichte (BMD) gegenüber dem Placebo nach drei Jahren um 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. Bei den mit Alendronsäure behandelten Patientinnen war der Anteil mit einer oder mehreren Wirbelfrakturen um 48% geringer (Alendronsäure 3,2% vs. Placebo 6,2 %). In der zweijährigen Verlängerung dieser Studien stiegen die BMD der Wirbelsäule und des Trochanters weiter an und die BMD des Schenkelhalses und des gesamten Körpers blieben gleich.

Die FIT-Studie bestand aus zwei placebo-kontrollierten Studien mit täglicher Einnahme von Alendronsäure (zwei Jahre lang 5 mg täglich und 10 mg täglich für ein oder zwei zusätzliche Jahre):

- FIT 1: Eine 3-Jahres-Studie mit 2027 Patienten, die mindestens eine vorbestehende Wirbelfraktur (Kompressionsfraktur) aufwiesen. In dieser Studie reduzierte die tägliche Einnahme von Alendronsäure das Aufkommen von mindestens einer neuen Wirbelfraktur um 47 % (Alendronsäure 7,9 % vs. Placebo 15,0 %). Darüber hinaus wurde eine statistisch signifikante Verringerung der Vorfälle mit Hüftfrakturen (1,1 % gegenüber 2,2 %, eine Verringerung von 51 %) festgestellt.
- FIT 2: Eine 4-Jahres-Studie mit 4432 Patienten mit einer niedrigen Knochenmasse, jedoch ohne vorbestehende Wirbelfraktur. In dieser Studie konnte ein signifikanter Unterschied in der Analyse der beiden Untergruppen von Frauen mit Osteoporose (37 % der Gesamtpopulation, die die obige Definition von Osteoporose erfüllen) bei Vorfällen mit Hüftfrakturen (Alendronsäure 1,0 % vs. Placebo 2,2 %, eine Verringerung von 56 %) und bei Vorfällen mit mindestens einer Wirbelfraktur (2,9 % vs. 5,8 %, eine Verringerung von 50 %) beobachtet werden.

### Laburuntersuchungen

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

### Kinder und Jugendliche

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Gegenüber einer intravenösen Referenz-Dosis betrug die durchschnittliche orale Bioverfügbarkeit von Alendronsäure bei Frauen für Dosen von 5 bis 70 mg 0,64 % nach Nahrungskarenz und zwei Stunden vor einem standardisierten Frühstück. Die Bioverfügbarkeit sank jeweils ungefähr auf 0,46 % und 0,39 %, wenn Alendronsäure eine Stunde oder eine halbe Stunde vor einem standardisierten 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 standardisierten 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 Ratten haben ergeben, dass sich Alendronsäure bei einer intravenösen Verabreichung von 1 mg/kg vorübergehend in Weichteilgeweben verteilt, dann aber schnell in die Knochen verteilt oder mit dem Urin ausgeschieden wird. Das mittlere Steady-state-Verteilungsvolumen - außerhalb der Knochen - beträgt beim Menschen mindesten 28 Liter. Die Plasmakonzentration des Wirkstoffs nach therapeutisch oral verabreichten Dosen sind für einen analytischen Nachweis zu gering ( $< 5$  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

Nach einer intravenösen Dosierung von [ $^{14}$ C]Alendronsäure wurden ca. 50 % der Radioaktivität innerhalb von 72 Stunden im Urin ausgeschieden und geringfügige oder keine Spuren von Radioaktivität wurden im Stuhl gefunden. Nach einer 10 mg intravenösen Einzeldosis betrug die Nieren-Clearance von Alendronsäure 71 ml/min und die systemische Clearance überstieg nicht 200 ml/min. Die Plasmakonzentration sank um mehr als 95 % innerhalb von sechs Stunden nach der intravenösen Verabreichung. Die terminale Halbwertszeit wird beim Menschen wegen der Freisetzung aus dem Skelett auf zehn Jahre geschätzt. 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 Aufnahme in den Knochen nach kumulativen intravenösen Dosierungen bis zu 35 mg/kg bei Tieren beobachtet werden. Obwohl keine klinischen Daten verfügbar sind, ist die Ausscheidung von Alendronsäure durch die Nieren bei Patienten mit Niereninsuffizienz, wie bei den Tieren, wahrscheinlich geringer. 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 den 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 an Ratten ergaben, dass die Behandlung mit Alendronsäure während der Trächtigkeit mit einer Dystokie, hervorgerufen durch Hypokalzämie, während des Geburtsvorganges bei den Muttertieren einherging. In Studien, bei denen Ratten hohe Dosen verabreicht wurden, konnte unvollständige fetale Knochenbildung beobachtet werden. Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose (P 215-240)  
Crospovidon (Typ A)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

### **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

P.O. Box 49013  
10028 Stockholm  
Schweden

Mitvertrieb  
Bluefish Pharma GmbH  
Im Leuschnerpark 4  
64347 Griesheim  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

73187.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Juli 2009  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. August 2014

**10. STAND DER INFORMATION**

05.2023

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig