

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fosamax 10 mg - Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Alendronsäure (als Natrium – Trihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 103,95 mg Lactose (als wasserfreie Lactose).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Ovale, gebrochen-weiße Tabletten, gekennzeichnet mit "936" auf einer Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Fosamax 10 mg – Tabletten sind bei Erwachsenen indiziert.

Zur Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. Es reduziert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen.

Zur Therapie einer Osteoporose bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

Zur Therapie und Prävention einer Glukokortikoid-induzierten Osteoporose bei Frauen nach der Menopause, die keine Östrogene erhalten.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Therapie der postmenopausalen Osteoporose

Die empfohlene Dosis beträgt eine Fosamax 10 mg-Tablette täglich.

Therapie der Osteoporose bei Männern

Die empfohlene Dosis beträgt eine Fosamax 10 mg-Tablette täglich.

Therapie und Prävention der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose

Für Frauen nach der Menopause, die kein Östrogen erhalten, beträgt die empfohlene Dosierung eine Fosamax 10 mg-Tablette täglich.

Die optimale Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung bei Osteoporose ist nicht festgelegt. Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen auf Grundlage des Nutzens und potenzieller

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

Ältere Patienten (ab 65 Jahren):

In klinischen Studien gab es keinen altersabhängigen Unterschied im Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofil von Alendronat. Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten daher nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von > 35 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund mangelnder Erfahrung wird Alendronat bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatinin-Clearance von < 35 ml/min nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fosamax bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Dieses Arzneimittel sollte bei Kindern unter 18 Jahren nicht angewendet werden. Derzeit verfügbare Daten von Alendronsäure bei Kindern und Jugendlichen sind im Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Hinweise, um eine ausreichende Resorption von Alendronat zu gewährleisten:

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

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

- Fosamax soll nur nach dem Aufstehen mit einem vollen Glas Wasser (mindestens 200 ml) geschluckt werden.
- Die Patienten sollen Fosamax nur im Ganzen schlucken. Die Patienten sollen die Tablette nicht zerdrücken oder kauen bzw. müssen sie vermeiden, dass sich die Tablette bereits im Mund auflöst, da ein Risiko für oropharyngeale Ulcera besteht.
- Die Patienten sollen sich frühestens 30 Minuten nach der Einnahme von Fosamax und der ersten Mahlzeit des Tages hinlegen.
- Fosamax soll nicht vor dem Schlafengehen oder vor dem ersten Aufstehen am Morgen eingenommen werden.

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Erkrankungen des Ösophagus und andere Faktoren, die eine Entleerung der Speiseröhre verzögern, wie Strikturen oder Achalasie.
- Unvermögen, 30 Minuten lang zu stehen oder aufrecht zu sitzen.
- Hypokalzämie

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt

Alendronat kann eine lokale Irritation der Mukosa des oberen Gastrointestinaltraktes verursachen. Aufgrund einer möglichen Verschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung ist Alendronat nur mit Vorsicht bei Patienten mit bestehenden Problemen im oberen Gastrointestinaltrakt (wie Dysphagie, Erkrankungen des Ösophagus, Gastritis, Duodenitis, Ulcera) oder mit einer jüngst zurückliegenden (innerhalb des letzten Jahres) schweren gastrointestinalen Erkrankung (peptische Ulcera, gastrointestinale Blutungen oder eine Operation im oberen Gastrointestinaltrakt, mit Ausnahme einer Pylorusplastik) zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus sind der Nutzen und die möglichen Risiken von Alendronat vom verordnenden Arzt jeweils individuell abzuwägen.

Patienten, die Alendronat einnahmen, berichteten über Nebenwirkungen im Ösophagus wie Ösophagitis, Ulcera und Erosion des Ösophagus und selten gefolgt von Ösophagusstrikturen, die manchmal schwerwiegend waren und eine Hospitalisierung erforderten. Der Arzt sollte daher auf Anzeichen einer möglichen Reaktion des Ösophagus achten und die Patienten darauf hinweisen, dass sie bei Auftreten von Schluckbeschwerden, Schluckschmerzen, retrosternalen Schmerzen, Sodbrennen bzw. Verschlechterung von Sodbrennen, Alendronat absetzen und einen Arzt verständigen sollen (siehe Abschnitt 4.8).

Das Risiko für schwere Nebenwirkungen im Ösophagus scheint bei Patienten erhöht zu sein, die Alendronat nicht ordnungsgemäß einnehmen und/oder die Behandlung mit Alendronat nach Auftreten von Symptomen, die auf eine Ösophagusirritation hinweisen, fortsetzen. Es ist daher besonders wichtig, Patienten die Dosierungsanleitung zu erklären und darauf zu achten, dass sie auch verstanden wurde (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass eine Missachtung der Anwendungshinweise das Risiko für Nebenwirkungen im Ösophagus erhöhen kann.

Während in groß angelegten klinischen Studien kein erhöhtes Risiko festgestellt wurde, wurden nach Markteinführung selten Magen- und Duodenalulcera (manche schwerwiegend und mit Komplikationen) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

#### Osteonekrose des Kiefers

Bei Krebspatienten, die Behandlungen erhielten, die eine meist intravenöse Gabe von Bisphosphonaten mit einschloss, wurden Osteonekrosen im Kieferbereich beobachtet, die im Allgemeinen mit Zahnextraktionen und/oder lokalen Infektionen (einschließlich Osteomyelitis) einhergingen. Viele dieser Patienten erhielten auch eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Über Osteonekrosen im Kieferbereich wurde aber auch bei Patienten mit Osteoporose berichtet, die Bisphosphonate oral erhielten.

Bei der Beurteilung des individuellen Risikos für die Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers sollten folgende Risikofaktoren beachtet werden:

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

Bei Patienten mit einer schlechten Zahngesundheit sollte eine zahnärztliche Untersuchung mit geeigneten Präventionsmaßnahmen vor einer Behandlung mit Bisphosphonaten zum Einnehmen in Betracht gezogen werden.

Während der Behandlung sollten bei solchen Patienten zahnchirurgische Eingriffe möglichst vermieden werden. Bei Patienten, die während einer Therapie mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose im Kieferbereich entwickeln, kann ein zahnchirurgischer Eingriff zu einer Verschlechterung des Zustands führen. Es sind keine Daten im Bezug auf Patienten, die eine Zahnbehandlung benötigen, verfügbar, die klar besagen, ob der Abbruch der Behandlung mit Bisphosphonaten das Risiko für eine Osteonekrose im Kieferbereich verhindert. Basierend auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung bildet die klinische Beurteilung des behandelnden Arztes die Grundlage für den Behandlungsplan eines jeden Patienten.

Während einer Bisphosphonat Behandlung sollten alle Patienten zu einer guten Mundhygiene sowie regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen beim Zahnarzt angehalten werden und sie sollten alle oralen Symptome wie bewegliche Zähne, Schmerzen oder Schwellungen berichten.

#### 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 sollte bei Patienten, die Bisphosphonate erhalten und mit Ohrsymptomen wie Schmerzen oder Ausfluss, einschließlich chronischer Ohrinfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

#### Schmerzen des Bewegungsapparates

Es wurde bei Patienten, die Bisphosphonate einnahmen, über Knochen-, Gelenks- und/oder Muskelschmerzen berichtet. Anhand der Erfahrungen nach Markteinführung waren diese Symptome selten schwerwiegend und/oder verursachten eine bleibende Beeinträchtigung (siehe Abschnitt 4.8).

Die Zeit bis zum Auftreten von Symptomen variierte zwischen einem Tag und mehreren Monaten nach Beginn der Behandlung. Bei den meisten Patienten kam es zu einer Linderung der Beschwerden nach Abbruch der Therapie. Bei wenigen traten diese Symptome nach erneuter Gabe des gleichen Arzneimittels oder eines anderen Bisphosphonats wieder auf.

#### Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung von Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leistenschmerzen, oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie Fraktur in bildgebenden Verfahren Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls untersucht werden. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen ist ebenfalls berichtet worden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Betracht gezogen werden.

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

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Alendronat wird für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatinin-Clearance unter 35 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Knochen- und Mineralstoffwechsel

Neben Östrogenmangel und Alter sind auch andere mögliche Ursachen für eine Osteoporose in Erwägung zu ziehen.

Vor Beginn einer Therapie mit Alendronat muss eine Hypokalzämie ausgeglichen werden (siehe Abschnitt 4.3). Andere Störungen des Mineralhaushalts (wie Vitamin D-Mangel und Hypoparathyreodismus) sind ebenfalls entsprechend zu behandeln, bevor man mit dem Arzneimittel beginnt.

Patienten mit diesen Erkrankungen sind während der Therapie mit Fosamax regelmäßig auf Kalziumgehalt im Serum und Symptome einer Hypokalzämie zu überwachen.

Aufgrund der positiven Wirkungen von Alendronat in Bezug auf eine Erhöhung des Knochenmineralanteils können Verminderungen der Kalzium- und Phosphatwerte im Serum auftreten, insbesondere bei Patienten unter einer Glukokortikoid-Behandlung, da bei diesen die Kalzium-Resorption vermindert sein kann. Diese sind normalerweise geringfügig und asymptomatisch. Es liegen jedoch wenige Berichte über das Auftreten einer symptomatischen Hypokalzämie vor, die gelegentlich schwerwiegend verlief und vor allem bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren (z. B. Hypothyreoidismus, Vitamin D-Mangel, Kalzium-Malabsorption) auftrat.

Eine adäquate Kalzium und Vitamin D-Zufuhr ist vor allem bei Patienten besonders wichtig, die Glukokortikoide erhalten.

#### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit einer seltenen, erblich bedingten Galactose-Intoleranz, einem Lapp-Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten daher dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bei der gleichzeitigen Einnahme mit Nahrungsmitteln und Getränken (einschließlich Mineralwasser), Kalziumpräparaten, Antazida und manchen, ebenfalls oral einzunehmenden Arzneimitteln wird sehr wahrscheinlich die Resorption von Alendronat beeinflusst. Daher müssen Patienten nach der Einnahme von Alendronat mindestens eine halbe Stunde warten, bevor sie andere Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Andere klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht zu erwarten. In klinischen Studien erhielten mehrere Patientinnen Östrogen (intravaginal, transdermal oder oral) während der Behandlung mit Alendronat. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse, die auf diese kombinierte Anwendung zurückzuführen waren, beobachtet.

Da die Anwendung von nicht-steroidalen Antirheumatika mit gastrointestinalen Störungen einhergehen kann, ist bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Alendronat Vorsicht geboten.

Obwohl keine spezifischen Interaktionsstudien durchgeführt wurden, wurde Alendronat in klinischen Studien gleichzeitig mit einer Vielzahl von häufig verschriebenen Arzneimitteln eingenommen, ohne dass klinisch relevante Wechselwirkungen nachgewiesen werden konnten.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen keine oder begrenzte Daten zur Anwendung von Alendronat bei schwangeren Frauen vor. In Tierstudien zeigte sich eine Reproduktionstoxizität. Die Verabreichung von Alendronat an trächtige Ratten verursachte eine Dystokie aufgrund einer Hypokalzämie (siehe Abschnitt 5.3). Fosamax sollte nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alendronat / Metaboliten in die Muttermilch übertreten. Eine Gefährdung des Neugeborenen / Säuglings kann nicht ausgeschlossen werden. Fosamax sollte nicht bei stillenden Frauen angewendet 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, ist direkt mit der Dosis und Dauer der Bisphosphonat-Einnahme korreliert (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. Der Einfluss von Faktoren wie z. B. Zeitraum zwischen Therapieende und Empfängnis, des eingenommenen Bisphosphonats und der Art der Anwendung (i.v. oder oral) auf das Risiko wurde nicht untersucht.

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer einjährigen Studie bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose waren die zusammenfassenden Sicherheitsprofile für Fosamax einmal wöchentlich 70 mg (n = 519) und Alendronat 10 mg/Tag (n = 370) ähnlich.

In zwei praktisch identisch angelegten Studien über drei Jahre mit Frauen nach der Menopause war zusammenfassend das Sicherheitsprofil von Alendronat 10 mg/Tag mit jenem von Placebo (Alendronat 10 mg: n = 196, Placebo: n = 397) vergleichbar.

Nebenwirkungen, die von den Prüfarzten als möglicherweise, wahrscheinlich oder sicher arzneimittelbezogen gemeldet wurden, werden nachfolgend aufgelistet, sofern sie in der einjährigen Studie mit einer Häufigkeit von  $\geq 1\%$  in beiden Behandlungsgruppen auftraten bzw. in den 3-Jahres-Studien mit einer Häufigkeit von  $\geq 1\%$  in der Alendronat 10 mg Gruppe und zusätzlich häufiger als in der Placebo-Gruppe auftraten:

	Studie über 1 Jahr		Studien über 3 Jahre	
	Fosamax einmal wöchentlich 70 mg (n = 519) %	Alendronat 10 mg/Tag (n = 370) %	Alendronat 10 mg/Tag (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
<i>Gastrointestinaltrakt</i>				
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
Gebülhtes Abdomen	1,0	1,4	1,0	0,8
Verstopfung	0,8	1,6	3,1	1,8
Durchfall	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysphagie	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulenz	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
Magenulcus	0,0	1,1	0,0	0,0
Ösophageale Ulcera	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Bewegungsapparat</i>				
Knochen- und Muskelschmerzen (Knochen, Muskel oder Gelenk)	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkrampf	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Nervensystem</i>				

Kopfschmerzen	0,4	0,3	2,6	1,5
---------------	-----	-----	-----	-----

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Über folgende Nebenwirkungen wurde ebenfalls in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung berichtet:

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: *Sehr häufig* ( $\geq 1/10$ ), *häufig* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *gelegentlich* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), *selten* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), *sehr selten* ( $< 1/10.000$ )

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Selten	symptomatische Hypokalzämie, oft im Zusammenhang mit prädisponierenden Faktoren <sup>§</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel <sup>†</sup>
	Gelegentlich	Dysgeusie <sup>†</sup>
<b>Augenerkrankungen</b>	Gelegentlich	Augenentzündungen (Uveitis, Skleritis oder Episkleritis)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	Häufig	Vertigo <sup>†</sup>
	Sehr selten	Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkungen der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate).
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Häufig	Schmerzen im Abdomen, Dyspepsie, Obstipation, Diarrhoe, Flatulenz, Ulcera in der Speiseröhre*, Dysphagie*, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen
	Gelegentlich	Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis*, ösophageale Erosionen*, Blut im Stuhl (Meläna) <sup>†</sup>
	Selten	Strikturen der Speiseröhre*, oropharyngeale Ulcerationen*, Perforationen, Ulcera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt <sup>§</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Häufig	Alopezie <sup>†</sup> , Pruritus <sup>†</sup>
	Gelegentlich	Hautausschlag, Erytheme
	Selten	Hautausschlag mit Photosensitivität, schwerwiegende Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse <sup>‡</sup>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Sehr häufig	Muskuloskelettale Schmerzen (Knochen, Muskel oder Gelenk), in manchen Fällen schwerwiegend <sup>†§</sup>
	Häufig	Gelenkschwellungen <sup>†</sup>
	Selten	Osteonekrose des Kiefers <sup>‡§</sup> , atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Häufig	Asthenie <sup>†</sup> , periphere Ödeme <sup>†</sup>
	Gelegentlich	vorübergehende Symptome einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), typischerweise zu Beginn der Behandlung <sup>†</sup>

<sup>§</sup> Siehe Abschnitt 4.4

<sup>†</sup> Die Häufigkeit in klinischen Studien war in Arzneimittel- und Placebogruppe ähnlich.

\* Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

*‡ Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung beobachtet. Die Häufigkeit „selten“ wurde auf Grundlage relevanter klinischer Studien geschätzt.*

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,

Traisengasse 5,  
1200 Wien,  
ÖSTERREICH  
Fax: +43 (0) 50 555 36207  
<http://www.basg.gv.at/>  
anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

#### Symptome

Als Folge einer Überdosierung können Hypokalzämie, Hypophosphatämie und Beschwerden im oberen Gastrointestinaltrakt (wie Magenverstimmung oder Sodbrennen, Ösophagitis, Gastritis oder Ulcera) auftreten.

#### Behandlung

Es stehen keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit Alendronat zur Verfügung. Zur Bindung von Alendronat sollten Milch oder Antazida verabreicht werden. Aufgrund des Risikos einer Ösophagusirritation darf kein Erbrechen induziert werden, und der Patient muss in aufrechter Position bleiben.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate, zur Behandlung von Knochenerkrankungen  
ATC Code: M05BA04

#### Wirkmechanismus

Alendronat ist ein Bisphosphonat und ein spezifischer Hemmer der Knochenresorption. Präklinische Studien haben gezeigt, dass Alendronat vorzugsweise an die aktiven Stellen der Knochenresorption bindet und die Osteoklastenaktivität spezifisch hemmt.

Unter einer Behandlung mit Alendronat wird normaler Knochen gebildet und Alendronat in einer pharmakologisch inaktiven Form in die Matrix integriert.

In klinischen Studien wurde ein signifikanter Anstieg der Knochendichte in Wirbelsäule, Schenkelhals und Trochanter nachgewiesen.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### *Therapie der postmenopausalen Osteoporose*

In klinischen Studien wurden Frauen in der Postmenopause (Alter: 40 - 85 Jahre) mit Osteoporose - definiert durch eine Knochendichte, die mindestens 2,5 Standardabweichungen unter dem bei jungen Frauen gemessenen Durchschnittswert lag - aufgenommen. Nach 3 Jahren Therapie war das Risiko für vertebrale Frakturen signifikant gesenkt. Der Nutzen einer Therapie scheint bei Frauen mit osteoporosebedingten Frakturen in der Anamnese und bei älteren Frauen (>65 Jahre) ausgeprägter zu sein. Bei anderen Frauen war der Therapienutzen weniger stark ausgeprägt, und deshalb sollten insbesondere Patienten mit hohem Risiko behandelt werden.

Die tägliche Verabreichung von Alendronat führt zu einer verminderten Exkretion jener Substanzen im Urin, die für den Knochenmetabolismus spezifisch sind. Dies weist auf eine dosisabhängige Hemmung der Knochenresorption hin.

In klinischen Studien war die Hemmung der Knochenresorption bereits nach einem Monat nachweisbar. Nach 3 Monaten Therapie wurde ein Steady-State der gewünschten Hemmung der Knochenresorption erreicht, der über den gesamten Studienzeitraum von 3 Jahren erhalten blieb.

Die Fracture Intervention Trial - FIT-Studie - bestand aus zwei placebo-kontrollierten Studien bei Frauen nach der Menopause: In der 3-Jahresstudie (2027 Patientinnen) musste vor Studienbeginn mindestens eine vertebrale (Kompressions-) Fraktur bestehen; in der 4-Jahres-Studie (4432 Patientinnen) musste bei Studienbeginn eine niedrige Knochendichte, aber keine vertebrale Fraktur vorhanden sein. Die Tagesdosis betrug 5 mg Fosamax® in den ersten zwei Behandlungsjahren und 10 mg Fosamax ab dem dritten Behandlungsjahr.

Die kombinierte Auswertung beider Studien ergab folgende Ergebnisse an Patientinnen mit Osteoporose (entweder mit einer oder mehrerer vertebrealen Frakturen zu Beginn der Studie oder mit einer Knochenmineraldichte am Femurhals, die mindestens 2 Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert von jungen erwachsenen Frauen lag; n= 5093):

	Häufigkeit (%)		Relatives Risiko	p
	Placebo	Fosamax	(95% Konfidenzintervall)	
Alle klinischen Frakturen	16,9	13,2	0,76 (0,66-0,88)	0,001
Klinische Wirbelfrakturen	3,0	1,5	0,50 (0,38-0,74)	0,001
Hüftgelenksfrakturen	1,7	1,1	0,60 (0,34-0,96)	0,034
Handgelenksfrakturen	3,9	3,2	0,82 (0,61-1,1)	0,194

Das Risiko multipler Wirbelfrakturen wurde sogar um 88% reduziert.

Insgesamt belegen diese Ergebnisse die Wirkung von Fosamax hinsichtlich der Senkung der Inzidenz von Frakturen, einschließlich jene der Wirbel und des Hüftgelenks; diese bei Osteoporose auftretenden Frakturen sind mit der größten Morbidität assoziiert.

### *Gleichzeitige Anwendung einer Hormonersatztherapie*

Die Wirkungen einer Therapie mit einmal täglich Fosamax 10 mg und konjugiertem Östrogen (0,625 mg pro Tag), entweder allein oder in Kombination, auf die Knochendichte wurde in einer zweijährigen, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie an hysterektomierten, postmenopausalen osteoporotischen Frauen (n=425) untersucht. Nach 2 Jahren war der Anstieg der Knochendichte der Lendenwirbelsäule bezogen auf die Ausgangssituation bei der Kombination (8,3%) signifikant größer als mit Östrogen oder Fosamax 10 mg allein (je 6,0 %).

Die Wirkung auf die Knochendichte von täglich Fosamax 10 mg zusätzlich zu einer konstanten Dosis einer Hormonersatztherapie (Östrogen + Progesteron) wurde in einer einjährigen, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie an postmenopausalen, osteoporotischen Frauen (n=428) untersucht. Die zusätzliche Gabe von Fosamax 10 mg einmal täglich führte nach einem Jahr zu einem signifikant größeren Anstieg der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule (3,7%) als die Hormonersatztherapie allein (1,1%).

In diesen Studien wurden im Vergleich zu einer alleinigen Hormonersatztherapie sowohl in der Hüfte, als auch im Oberschenkelhals und Trochanter signifikante Anstiege oder positive Trends der Knochendichte für die Kombinationstherapie festgestellt. Auf die Gesamtknochendichte des Körpers und die Frakturrate wurde kein signifikanter Effekt gesehen.

#### *Osteoporose bei Männern*

Osteoporose-bedingte Frakturen bei Männern haben eine signifikante Bedeutung, obwohl Osteoporose bei Männern weniger häufig ist als bei Frauen in der Postmenopause. Die Häufigkeit vertebraler Deformationen scheint bei Männern und Frauen ähnlich zu sein. Eine zweijährige Behandlung von Männern mit Osteoporose mit täglich 10 mg Fosamax führte zu einer verminderten Exkretion jener Substanzen im Urin, die für den Knochenmetabolismus spezifisch sind.

Die Wirksamkeit von täglich 10 mg Fosamax bei 146 Männern (Alter: 31 bis 87 Jahre; Durchschnittsalter: 63 Jahre) wurde in einer Studie mit einer Dauer von 2 Jahren nachgewiesen. Im Vergleich zu Placebo (n= 95) betrug der durchschnittliche Anstieg der Knochenmineraldichte nach 2 Jahren 5,3 % in der Lendenwirbelsäule, 2,6 % im Femurhals, 3,1 % am Trochanter; die Gesamtknochendichte stieg um 1,6 % ( $p \leq 0,001$  für alle Werte). Fosamax war wirksam unabhängig von Alter, Rasse, Gonadenfunktion, Knochenumsatz oder Knochenmineraldichte zu Beginn der Studie. In Übereinstimmung mit den viel größeren Studien bei Frauen in der Postmenopause kam es bei diesen Männern im Vergleich zu Placebo zu einer Senkung der Inzidenz neuer vertebraler Frakturen (beurteilt mittels quantitativer Radiographie; 0,8% vs. 7,1 %;  $p= 0,017$ ) sowie zu einer Verminderung der Abnahme der Körpergröße (- 0,6 mm vs. - 2,4 mm;  $p= 0,022$ ).

#### *Glucokortikoid-induzierte Osteoporose*

Eine Daueranwendung von Kortikosteroiden geht normalerweise mit der Entwicklung einer Osteoporose einher und hat Knochenbrüche (insbesondere an Wirbeln, Hüfte und Rippen) zur Folge. Dies tritt bei Männern und Frauen aller Altersgruppen auf. In zwei randomisierten, placebo-kontrollierten doppelblinden Multizenter-Studien wurde die Wirksamkeit von täglich 5 und 10 mg Fosamax bei Männern und Frauen unter Glukokortikoidtherapie (täglich mindestens 7,5 mg Prednison oder ein Äquivalent davon) untersucht. Alle Patienten erhielten Kalzium- und Vitamin D-Präparate. Nach einem Jahr betrug die mittlere Erhöhung der Knochendichte durch täglich 5 mg Fosamax im Vergleich zu Placebo in der Lendenwirbelsäule 2,41%, im Femurhals 2,19% und im Trochanter 1,65%. Diese Anstiege waren an allen Stellen statistisch signifikant. Die Gesamtknochenmasse blieb unter 5 mg Fosamax erhalten, so dass die Zunahme der Knochendichte nicht auf Kosten anderer Stellen ging. Die Steigerung der Knochendichte unter täglich 10 mg Fosamax war im Allgemeinen ähnlich derjenigen mit 5 mg Fosamax pro Tag.

Bei postmenopausalen Frauen ohne Östrogensatztherapie war die Zunahme der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule nach 10 mg Fosamax täglich mit 4,11% jedoch größer als nach 5 mg Fosamax täglich mit 1,56%; am Trochanter betrug die Zunahme der Knochendichte nach täglich 10 mg Fosamax 2,84% und nach täglich 5 mg Fosamax 1,67%.

Die knochenhistologischen Befunde der am Ende der Studie durchgeführten Biopsien waren normal (49 Patienten mit einer Dosierung bis zu 10 mg/Tag).

#### *Untersuchungen*

In klinischen Studien wurden bei ca. 18% bzw. 10% der Patienten, die mit 10 mg Alendronat 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 weniger als 2,0 mg/dl (0,65 mMol/l) war jedoch in beiden Behandlungsgruppen ähnlich.

#### *Kinder und Jugendliche:*

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Bezogen auf eine intravenöse Referenzdosis betrug die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Alendronat bei Frauen mit Dosierungen zwischen 5 und 70 mg 0,64 %, wenn die Verabreichung nach nächtlichem Fasten und zwei Stunden vor Aufnahme eines standardisierten Frühstücks erfolgte.

Bei Einnahme von Alendronat eine oder eine halbe Stunde vor einem standardisierten Frühstück nahm die Bioverfügbarkeit um etwa 0,46 % bzw. 0,39 % ab. In Studien zur Osteoporose war Alendronat wirksam, wenn es mindestens 30 Minuten vor der ersten Einnahme von Nahrung oder einem Getränk verabreicht wurde.

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

Bei Probanden hatte die Einnahme von Prednison (3 mal täglich 20 mg über fünf Tage) keinen wesentlichen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Alendronat (mittlerer Anstieg im Bereich von 20 % bis 44 %).

### Verteilung

Untersuchungen an Ratten zeigen, dass sich Alendronat nach einer i.v.-Gabe von 1 mg/kg vorübergehend in Weichteilgeweben verteilt, sich dann aber schnell in den Knochen verlagert oder über den Harn ausgeschieden wird.

Außerhalb des Knochens beträgt beim Menschen das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Steady-State mindestens 28 Liter. Nach Einnahme therapeutischer Dosen liegt die Konzentration des Wirkstoffs im Plasma unter der Nachweisgrenze (< 5 ng/ml). Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt ca. 78 %.

### Biotransformation

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Alendronat bei Menschen oder Tieren metabolisiert wird.

### Elimination

Nach einer einmaligen i.v.-Gabe von <sup>14</sup>C-Alendronat wurden ca. 50 % der Radioaktivität innerhalb von 72 Stunden über den Harn ausgeschieden und wenig bis keine Radioaktivität konnte im Stuhl wiedergefunden werden. Nach einer einmaligen i.v.-Gabe von 10 mg betrug die renale Clearance von Alendronat 71 ml/min und die systemische Clearance überschritt nicht 200 ml/min.

Die Plasmakonzentration fiel nach i.v.-Gabe innerhalb von 6 Stunden um mehr als 95 %. Die terminale Halbwertszeit beim Menschen wird auf mehr als 10 Jahre geschätzt, was die Freisetzung der Substanz aus dem Skelett reflektiert.

Alendronat wird bei Ratten nicht über das saure oder basische Transportsystem der Nieren ausgeschieden, und daher wird nicht angenommen, dass es beim Menschen die Ausscheidung anderer, über dieses System transportierter Medikamente beeinflusst.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Präklinische Untersuchungen zeigen, dass nicht im Knochen eingelagertes Alendronat über den Urin rasch ausgeschieden wird. In tierexperimentellen Untersuchungen mit kumulativen, wiederholten i.v.-Gaben bis zu 35 mg/kg wurden keine Anzeichen für eine Sättigung der Aufnahme in den Knochen gefunden.

Obwohl dazu keine klinischen Ergebnisse vorliegen, ist es wahrscheinlich, dass, wie bei Tieren, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Ausscheidung von Alendronat absinkt.

Daher könnte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine etwas erhöhte Einlagerung von Alendronat im Skelett vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität nach wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und Kanzerogenität, zeigte sich keine spezielle Gefährdung für den Menschen.

Untersuchungen an Ratten zeigten einen Zusammenhang von Alendronat, das an trächtige Ratten verabreicht wurde, und dem Auftreten von Dystokie bei den Muttertieren während des Geburtsverlaufes, die in Verbindung mit Hypokalzämie standen. In Untersuchungen bei Ratten verursachten hohe Dosen ein vermehrtes Auftreten von unvollständiger Ossifikation bei den Föten. Die Bedeutung für den Menschen ist nicht bekannt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Mikrokristalline Cellulose  
wasserfreie Lactose  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat  
Carnaubawachs

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25° C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC Aluminium Blisterpackung mit 28 Tabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H., Wien  
E-Mail: [msd-medizin@merck.com](mailto:msd-medizin@merck.com)

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-21108

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. August 1995  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.03.2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

12/2018

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig