

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alendronsäure Sandoz 70 mg – einmal wöchentlich Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 70 mg Alendronsäure (als Natrium-Trihydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung "ALN 70" auf einer Seite und einem Durchmesser von etwa 10 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alendronsäure Sandoz ist bei Erwachsenen zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose indiziert.

Alendronat senkt das Risiko von Wirbel- und Hüftfrakturen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine 70 mg-Tablette pro Woche.

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

Die Patienten sollten bei unzureichender Versorgung mit der Nahrung ergänzend Kalzium und Vitamin D erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

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 über 35 ml/min ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Alendronat wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bei einer Kreatinin-Clearance von unter 35 ml/min nicht empfohlen, da dazu keine Erfahrungen vorliegen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Alendronat wird nicht zur Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen, da ausreichende Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Erkrankungen, die im Zusammenhang mit Osteoporose im Kindesalter stehen, fehlen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Alendronsäure Sandoz wurden bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose nicht untersucht.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Hinweise, um eine ausreichende Resorption von Alendronat zu erhalten:

Alendronsäure Sandoz muss direkt morgens nach dem Aufstehen zusammen mit Leitungswasser auf leeren Magen eingenommen werden, mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit, dem ersten Getränk oder den anderen Arzneimitteln für diesen Tag. Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrung und einige Arzneimittel können die Resorption von Alendronat verringern (siehe Abschnitt 4.5).

Hinweise, um die Passage in den Magen zu erleichtern und dadurch das Risiko lokaler und ösophagealer Reizungen/Nebenwirkungen zu senken (siehe Abschnitt 4.4):

- Alendronsäure Sandoz soll nur morgens nach dem Aufstehen zusammen mit einem ganzen Glas Wasser eingenommen werden (mindestens 200 ml).
- Alendronsäure Sandoz muss im Ganzen hinuntergeschluckt werden. Die Patienten dürfen die Tabletten nicht zerkauen, lutschen oder im Mund zergehen lassen, da sonst das Risiko einer oropharyngealen Ulzeration besteht.
- Die Patienten dürfen sich erst nach der ersten Mahlzeit am Tag wieder hinlegen, die frühestens 30 Minuten nach Einnahme der Tablette eingenommen werden darf.
- Die Patienten dürfen sich in den 30 Minuten nach Einnahme von Alendronsäure Sandoz nicht hinlegen.
- Alendronsäure Sandoz darf nicht vor dem Schlafengehen oder morgens vor dem Aufstehen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Ösophagusanomalien und andere Faktoren, die die Ösophagusentleerung verzögern, wie zum Beispiel Striktur oder Achalasie
- Unfähigkeit, mindestens 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 lokale Schleimhautreizungen im oberen Gastrointestinaltrakt verursachen. Wegen des Risikos einer Verschlimmerung der Grundkrankheit ist bei der Anwendung von Alendronat bei Patienten mit aktiven Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts Vorsicht geboten, wie zum Beispiel Dysphagie, Ösophaguserkrankungen, Gastritis, Duodenitis oder Ulzera, bzw. bei kürzlichen (im letzten Jahr) schweren gastrointestinalen Erkrankungen wie Magenulkus, aktiver gastrointestinaler Blutung oder einem chirurgischen Eingriff im oberen Gastrointestinaltrakt außer Pylorusplastik (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.

Bei mit Alendronat behandelten Patienten wurde über ösophageale Nebenwirkungen (in einigen Fällen schwer und eine stationäre Behandlung erfordernd) wie Ösophagitis,

Ösophagusulzera oder -erosionen berichtet, die in seltenen Fällen eine Ösophagusstriktur zur Folge hatten. Der Arzt sollte daher aufmerksam auf alle Warnzeichen oder –symptome einer möglichen Reaktion am Ösophagus achten. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Alendronat bei Symptomen einer Ösophagusreizung wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken, retrosternalen Schmerzen oder neu aufgetretenem/verstärktem Sodbrennen abzusetzen und den Arzt aufzusuchen.

Das Risiko schwerer Nebenwirkungen am Ösophagus ist offenbar höher bei Patienten, die Alendronat nicht korrekt einnehmen und/oder nach Anzeichen für eine Ösophagusreizung weiter einnehmen. Es ist sehr wichtig, dass die Patienten vollständige Anweisungen zur Einnahme erhalten und diese verstehen (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass das Risiko von Ösophagusbeschwerden bei Nichtbefolgen dieser Anweisungen ansteigen kann.

Während in groß angelegten klinischen Studien kein erhöhtes Risiko beobachtet wurde, wurde nach der Markteinführung über seltene Fälle von Magen- und Duodenalulzera berichtet, von denen einige schwer waren und mit Komplikationen verliefen.

Osteonekrose des Kiefers

Bei Krebspatienten, die vor allem intravenöse Bisphosphonate erhielten, wurde über eine Osteonekrose des Kiefers berichtet. Diese stand im Allgemeinen in Zusammenhang mit einer Zahnextraktion und/oder einer lokalen Infektion (einschließlich Osteomyelitis). Viele dieser Patienten erhielten auch eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Eine Osteonekrose des Kiefers wurde auch bei Patienten mit Osteoporose angegeben, die orale Bisphosphonate 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 Zoledronsäure), 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 diese Patienten kieferchirurgische Eingriffe möglichst vermeiden. Entwickelt sich bei Patienten unter einer Bisphosphonat-Therapie eine Osteonekrose des Kiefers, kann diese durch einen kieferchirurgischen Eingriff verschlimmert werden. Es liegen keine Daten dazu vor, ob bei Patienten, die kieferchirurgische Eingriffe benötigen, das Absetzen der Bisphosphonat-Therapie das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers verringert.

Maßgeblich für die Behandlungsplanung bei jedem Patienten ist die klinische Einschätzung des behandelnden Arztes auf der Grundlage der individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.

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, einschließlich chronischer Ohreninfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

Schmerzen des Bewegungsapparates

Bei mit Bisphosphonaten behandelten Patienten wurde über Skelett-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen berichtet. Den Erfahrungen nach der Markteinführung zufolge waren diese Symptome nur selten schwer und/oder beeinträchtigend (siehe Abschnitt 4.8). Die Symptome traten einen Tag bis mehrere Monate nach Behandlungsbeginn auf. Bei den meisten Patienten besserten sich die Symptome nach Absetzen der Behandlung. Bei einem Teil der Patienten traten die Symptome nach Wiederaufnahme einer Therapie mit demselben Arzneimittel oder einem anderen Bisphosphonat erneut auf.

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 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.

Hautreaktionen

Nach Markteinführung wurde selten über schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse berichtet.

Versäumte Einnahme

Die Patienten sollten angewiesen werden, bei versäumter Einnahme von Alendronsäure Sandoz die Tablette an dem Morgen einzunehmen, nachdem sie sich an das Versäumnis erinnert haben. Sie dürfen keine zwei Tabletten am selben Tag einnehmen, sondern sollen die Einnahme einer Tablette pro Woche planmäßig am dafür festgelegten Tag weiterführen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von Alendronat wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bei einer Kreatinin-Clearance von unter 35 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Knochen- und Mineralstoffwechsel

Andere Ursachen für eine Osteoporose als Östrogenmangel und Alter sollten berücksichtigt werden.

Eine Hypokalzämie muss vor Beginn der Behandlung mit Alendronat korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.3). Auch andere Störungen des Mineralstoffwechsels (wie z.B. Vitamin-D-Mangel und Hypoparathyroidismus) sollten vor der Therapie mit Alendronat ebenfalls effektiv behandelt werden. Bei Patienten mit solchen Störungen ist während der Behandlung mit Alendronat der Serumkalziumwert zu kontrollieren und auf Symptome einer Hypokalzämie zu achten.

Aufgrund der positiven Auswirkungen von Alendronat auf die Zunahme der Knochenmineralisation können die Serumspiegel von Kalzium und Phosphat abnehmen, insbesondere bei Patienten unter einer Glukokortikoid-Behandlung, da bei diesen die Kalzium-Resorption vermindert sein kann. Diese Abnahmen sind meist geringfügig und asymptomatisch. In seltenen Fällen wurde jedoch über eine symptomatische Hypokalzämie berichtet, die gelegentlich schwer war und häufig bei Patienten mit prädisponierenden Erkrankungen auftrat (z.B. Hypoparathyroidismus, Vitamin-D-Mangel und Kalziummalabsorption).

Deshalb muss bei Patienten unter einer Behandlung mit Glukokortikoiden unbedingt eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Versorgung sichergestellt werden.

Alendronsäure Sandoz enthält Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme können Nahrungsmittel und Getränke (einschließlich Mineralwasser), Kalziumpräparate, Antazida und einige orale Arzneimittel die Resorption von Alendronat beeinträchtigen. Die Patienten müssen deshalb nach der Einnahme von Alendronat mindestens 30 Minuten lang warten, bis sie andere orale Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Andere klinisch signifikante Arzneimittelwechselwirkungen sind nicht zu erwarten. Einige Patientinnen in den klinischen Studien erhielten zusammen mit Alendronat Östrogene (intravaginal, transdermal oder oral). Bei diesen Patientinnen wurden keine mit der kombinierten Behandlung in Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignisse festgestellt.

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

Mit Alendronat wurden keine spezifischen Interaktionsstudien durchgeführt; es wurde jedoch in klinischen Studien zusammen mit einer Reihe anderer häufig verordneter Arzneimittel verwendet, ohne dass klinisch relevante unerwünschte Wechselwirkungen beobachtet wurden.

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). Alendronsäure Sandoz 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. Alendronat 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, Art 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

Alendronsäure Sandoz hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch wurde über bestimmte Nebenwirkungen unter Alendronat berichtet, die die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei einigen Patienten beeinträchtigen können. Das Ansprechen auf Alendronat ist individuell verschieden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer 1-jährigen Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose waren die globalen Sicherheitsprofile für Alendronat einmal wöchentlich (n=519) und Alendronat 10 mg täglich (n=370) vergleichbar.

In zwei 3-jährigen Studien mit fast identischem Design bei postmenopausalen Frauen (Alendronat 10 mg: n=196; Placebo: n= 397) waren die globalen Sicherheitsprofile für Alendronat 10 mg täglich und Placebo vergleichbar.

Im Folgenden sind die von den Prüfern als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit dem Arzneimittel in Kausalzusammenhang stehenden Nebenwirkungen angegeben, die bei ≥ 1 % der Patientinnen in einer der Behandlungsgruppen in der 1-jährigen Studie oder bei ≥ 1 % der Patientinnen auftraten, die in den 3-jährigen Studien Alendronat 10 mg täglich erhielten und bei denen die Inzidenz dieser Nebenwirkungen höher war als unter Placebo.

	<i>1-jährige Studie</i>		<i>3-jährige Studie</i>	
	Alendronat- Tabletten einmal wöchentlich (n=519) %	Alendronat 10 mg täglich (n=370) %	Alendronat 10 mg täglich (n=196) %	Placebo (n=397) %
<i>Gastrointestinal</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
Aufgetriebenes Abdomen	1,0	1,4	1,0	0,8
Obstipation	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarrhö	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysphagie	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulenz	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
Magenulkus	0,0	1,1	0,0	0,0
Ösophagusulkus	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Bewegungsapparat</i>				
Schmerzen am Bewegungsapparat	2,9	3,2	4,1	2,5

	<i>1-jährige Studie</i>		<i>3-jährige Studie</i>	
	Alendronat-Tabletten einmal wöchentlich (n=519) %	Alendronat 10 mg täglich (n=370) %	Alendronat 10 mg täglich (n=196) %	Placebo (n=397) %
(Knochen, Muskeln oder Gelenke)				
Muskelkrämpfe	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurologisch				
Kopfschmerz	0,4	0,3	2,6	1,5

Die folgenden Nebenwirkungen mit nachstehender Häufigkeit wurden ebenfalls in klinischen Studien und/oder nach der Markteinführung beobachtet:

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)

Häufig: ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Gelegentlich: ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)

Selten: ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)

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

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Symptomatische Hypokalzämie, im Allgemeinen bei prädisponierenden Erkrankungen[§]

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Benommenheit/Schwindelgefühl[†]

Gelegentlich: Dysgeusie[†]

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Augenentzündungen (Uveitis, Skleritis, Episkleritis)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Vertigo[†]

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis*, Ösophaguserosionen*, Meläna[†]

Selten: Ösophagusstriktur*, oropharyngeale Ulzeration*, PUBs im oberen Gastrointestinaltrakt (Perforationen, Ulzera und Blutungen)[§]

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Alopezie[†], Pruritus[†]

Gelegentlich: Exanthem, Erythem

Selten: Exanthem mit Photosensibilität, schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse[†]

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Muskuloskelettale Schmerzen (Knochen, Muskel oder Gelenk), in manchen Fällen schwerwiegend^{†§}

Häufig: Gelenksschwellungen[†]

Selten: Osteonekrose des Kiefers^{‡§}, atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)[⊥]

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie[†], periphere Ödeme[†]

Gelegentlich: Vorübergehende Symptome wie bei einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Krankheitsgefühl und in seltenen Fällen Fieber) gewöhnlich bei Beginn der Behandlung[†]

§ Siehe Abschnitt 4.4

† Die Häufigkeit in klinischen Studien war in Verum- 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.

⊥ Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung beobachtet.

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
Trasengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
<http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei oraler Überdosierung können Hypokalzämie, Hypophosphatämie und Nebenwirkungen am oberen Gastrointestinaltrakt wie Magenverstimmung, Sodbrennen, Ösophagitis, Gastritis oder Ulzera auftreten.

Behandlung

Spezifische Informationen zur Behandlung einer Überdosierung von Alendronat liegen nicht vor. Zum Binden von Alendronat sollten Milch oder Antazida gegeben werden. Wegen des Risikos einer Ösophagusreizung sollte kein Erbrechen induziert werden und der Patient sollte in aufrechter Position bleiben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate.

ATC-Code: M05BA04

Wirkmechanismus

Der arzneilich wirksame Bestandteil in Alendronsäure Sandoz, Natriumalendronat-Trihydrat, ist ein Bisphosphonat, das die osteoklastische Knochenresorption ohne direkten Effekt auf die Knochenbildung hemmt. Präklinische Studien zeigten, dass sich Alendronat bevorzugt an Stellen mit aktiver Knochenresorption konzentriert. Während die Aktivität der Osteoklasten gehemmt wird, werden ihre Bildung und Bindung nicht beeinträchtigt. Der unter der Behandlung mit Alendronat gebildete Knochen ist von normaler Qualität.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Die Osteoporose wird definiert als Knochenmineraldichte (BMD) an Wirbelsäule oder Hüfte, die 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert für eine normale, junge Population liegt, bzw. als vorbestehende Fragilitätsfraktur unabhängig von der BMD.

Die therapeutische Gleichwertigkeit von Alendronat einmal wöchentlich (n=519) und Alendronat 10 mg täglich (n=370) wurde in einer 1-jährigen multizentrischen Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose nachgewiesen. Die mittlere Zunahme der BMD in der Lendenwirbelsäule vom Ausgangswert betrug in der mit 70 mg einmal wöchentlich behandelten Gruppe nach 1 Jahr 5,1 % (95 % Konfidenzintervall: 4,8, 5,4 %) und in der mit 10 mg täglich behandelten Gruppe 5,4 % (95 % Konfidenzintervall: 5,0, 5,8 %). Die durchschnittliche Zunahme der BMD in der mit 70 mg einmal wöchentlich und in der mit 10 mg täglich behandelten Gruppe betrug 2,3 % bzw. 2,9 % im Oberschenkelhals und 2,9 % bzw. 3,1 % an der Hüfte. Auch im Hinblick auf die Zunahme der Knochenmineraldichte in anderen Skelettregionen waren die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Die Wirkungen von Alendronat auf die BMD und die Frakturinzidenz bei postmenopausalen Frauen wurden in zwei ersten Wirksamkeitsstudien mit identischem Design (n=994) sowie im *Fracture Intervention Trial* (FIT: n=6459) untersucht.

In den ersten Wirksamkeitsstudien nahm die BMD unter der Behandlung mit einmal täglich Alendronat 10 mg im Vergleich zu Placebo nach 3 Jahren um 8,8 %, 5,9 % und 7,8 % an Wirbelsäule, Oberschenkelhals bzw. Trochanter zu. Die Gesamtkörper-BMD nahm ebenfalls signifikant zu. Bei den mit Alendronat behandelten Patientinnen war der Anteil mit einer oder mehreren Wirbelfrakturen um 48 % niedriger (Alendronat 3,2 % versus Placebo 6,2 %). In den 2-jährigen Extensionen dieser Studien nahm die BMD in der Wirbelsäule und im Trochanter weiter zu. Außerdem blieb der BMD-Wert im Oberschenkelhals und im gesamten Körper erhalten.

Die FIT-Studie umfasste zwei placebokontrollierte Studien, in denen die Patientinnen täglich Alendronat erhielten (2 Jahre lang 5 mg täglich und danach 1 weiteres Jahr oder 2 weitere Jahre lang 10 mg täglich).

FIT 1: 3-jährige Studie bei 2027 Patientinnen, die zu Beginn mindestens eine Wirbelfraktur (Kompressionsfraktur) hatten. In dieser Studie reduzierte die tägliche Einnahme von Alendronat die Inzidenz von ≥ 1 neuen Wirbelfraktur um 47 % (Alendronat 7,9 % versus Placebo 15,0 %). Zudem wurde eine statistisch signifikante Abnahme der Inzidenz von Hüftfrakturen nachgewiesen (1,1 % versus 2,2 %, eine Reduktion um 51 %).

FIT 2: 4-jährige Studie bei 4432 Patientinnen mit geringer Knochenmasse, aber ohne vorbestehende Wirbelfraktur zu Beginn der Studie. In dieser Studie ergab eine Subgruppenanalyse der osteoporotischen Frauen (37 % der Gesamtpopulation, welche die oben aufgeführte Definition für Osteoporose erfüllten) einen signifikanten Unterschied bei der Inzidenz von Hüftfrakturen (Alendronat 1,0 % versus Placebo 2,2 %, eine Reduktion um 56 %) und bei der Inzidenz von ≥ 1 Wirbelfraktur (2,9 % versus 5,8 %, eine Reduktion um 50 %).

Untersuchungen

In klinischen Studien wurden bei ca. 18% bzw. 10% der Patienten, die mit 10 mg Alendronat pro Tag behandelt wurden, asymptomatische, 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:

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

Im Vergleich zu einer intravenösen Referenzdosis betrug die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Alendronat bei Frauen 0,64 % nach Einnahme von 5 bis 70 mg nach nächtlicher Nahrungskarenz und 2 Stunden vor einem standardisierten Frühstück. Bei Einnahme von Alendronat 1 Stunde oder eine halbe Stunde vor einem standardisierten Frühstück nahm die Bioverfügbarkeit auf etwa 0,46 % bzw. 0,39 % ab. In Osteoporosestudien war Alendronat wirksam, wenn es mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit oder dem ersten Getränk am Tag eingenommen wurde. Bei Einnahme von Alendronat zusammen mit einem standardisierten Frühstück bzw. bis zu 2 Stunden danach war die Bioverfügbarkeit minimal. Die Einnahme von Alendronat zusammen mit Kaffee oder Orangensaft senkte die Bioverfügbarkeit um etwa 60 %. Bei Gesunden führte orales Prednisolon (dreimal täglich 20 mg für 5 Tage) zu keiner klinisch bedeutsamen Veränderung der oralen Bioverfügbarkeit von Alendronat (mittlerer Anstieg im Bereich von 20 % bis 44 %).

Verteilung

Studien bei Ratten zeigten, dass sich Alendronat nach intravenöser Verabreichung von 1 mg/kg zunächst in die Weichteilgewebe verteilt, danach jedoch schnell in das Skelett umverteilt oder mit dem Urin ausgeschieden wird. Das mittlere Steady-state-Verteilungsvolumen außerhalb des Knochens beträgt beim Menschen mindestens 28 Liter. Die Plasmakonzentrationen von Alendronat nach therapeutischen oralen Dosen liegen unterhalb der analytischen Nachweisschwelle (<5 ng/ml). Die Proteinbindung in Humanplasma beträgt etwa 78%.

Biotransformation

Weder bei Tieren noch beim Menschen gibt es Hinweise auf eine Metabolisierung von Alendronat.

Elimination

Nach einer intravenösen Einzeldosis von ¹⁴C-Alendronat wurden etwa 50 % der Radioaktivität innerhalb 72 Stunden im Urin ausgeschieden. In den Fäzes wurde nur eine geringe oder gar keine Radioaktivität gemessen. Nach einer intravenösen Einzeldosis von 10 mg betrug die renale Clearance von Alendronat 71 ml/min und die systemische Clearance höchstens 200 ml/min. Nach intravenöser Verabreichung fielen die Plasmakonzentrationen innerhalb 6 Stunden um über 95 % ab. Die terminale Halbwertszeit beim Menschen wird auf über 10 Jahre geschätzt; dies ist durch die Freisetzung von Alendronat aus dem Skelett bedingt. Da Alendronat bei Ratten weder über die sauren noch basischen Transportsysteme der Nieren ausgeschieden wird, wird angenommen, dass es beim Menschen die Ausscheidung anderer Arzneimittel über diese Systeme nicht beeinflusst.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Präklinische Studien zeigten, dass der nicht im Knochen abgelagerte Anteil von Alendronat schnell mit dem Urin ausgeschieden wird. In Tierstudien wurde nach wiederholter Verabreichung kumulativer intravenöser Dosen von bis zu 35 mg/kg keine Sättigung der Aufnahme in den Knochen festgestellt. Auch wenn dazu keine klinischen Informationen vorliegen, ist die Elimination von Alendronat über die Nieren bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wahrscheinlich wie bei Tieren reduziert. Deshalb ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vermutlich eine etwas stärkere Kumulation von Alendronat zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien bei während der Gravidität mit Alendronat behandelten weiblichen Ratten kam es während des Geburtsvorgangs zu einer durch eine Hypokalzämie bedingten Dystokie. In Studien mit Verabreichung hoher Dosen an Ratten war die Inzidenz einer unvollständigen Knochenbildung bei den Feten erhöht. Die Relevanz dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Carrageen
Macrogol

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

Die Filmtabletten sind in OPA-Aluminium-PVC/Aluminium-Blisterpackungen verpackt, die in eine Faltschachtel eingeschoben sind.

Packungsgrößen:

Blister: 2, 4, 6, 8, 12, 14 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-27503

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 03.04.2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 30.09.2011

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig