

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alendronsäure Kwizda 70 mg einmal wöchentlich - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 70 mg Alendronsäure (als Natriumalendronat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 272,07 mg wasserfreie Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis weißliche, ovale, bikonvexe Tablette, mit den Abmessungen von ca. 17,30 × 9,20 mm, mit der Prägung „AHI“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von postmenopausaler Osteoporose. Alendronsäure reduziert 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 Kwizda für jeden Patienten individuell zu beurteilen, insbesondere bei einer Anwendung über 5 Jahre oder länger.

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bei Patienten mit einer GFR über 35 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund mangelnder Erfahrung wird Alendronsäure bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer GFR unter 35 ml/min nicht empfohlen.

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 Kindesalter zur Verfügung stehen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Alendronsäure 70 mg einmal wöchentlich wurde bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose nicht untersucht.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Hinweise, um eine ausreichende Resorption von Alendronsäure zu gewährleisten:

Alendronsäure Kwizda muss mindestens 30 Minuten vor der ersten Aufnahme von Nahrung und Getränken und vor Einnahme jeglicher anderer Arzneimittel mit Leitungswasser eingenommen werden. Andere Getränke, einschließlich Mineralwasser, Nahrungsmittel sowie bestimmte Arzneimittel können die Resorption von Alendronsäure vermindern (siehe Abschnitt 4.5).

Folgende Maßnahmen erleichtern die Passage der Tablette in den Magen und vermindern somit das Risiko von ösophagealen Reizungen/Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4):

- Alendronsäure-Tabletten dürfen nur nach dem Aufstehen mit einem vollen Glas Wasser (mindestens 200 ml) geschluckt werden.
- Patienten dürfen die Tablette nicht kauen, zerdrücken oder im Mund zergehen lassen, da ein Risiko für oropharyngeale Ulcera besteht.
- Patienten dürfen sich bis nach ihrer ersten Nahrungsaufnahme des Tages, die frühestens 30 Minuten nach Einnahme der Tablette erfolgen darf, nicht hinlegen.
- Patienten dürfen sich mindestens 30 Minuten nach Einnahme von Alendronsäure Kwizda nicht hinlegen.
- Alendronsäure Kwizda darf nicht vor dem Schlafengehen oder morgens vor dem Aufstehen eingenommen werden.

Patienten sollten ergänzend Kalzium und Vitamin D erhalten, wenn die Versorgung über die Nahrung unzureichend ist (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Alendronsäure ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

- 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 Striktur 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

Alendronsäure kann eine lokale Irritation der Mukosa des oberen Gastrointestinaltraktes verursachen. Aufgrund einer möglichen Verschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung ist Alendronsäure bei Patienten mit bestehenden Problemen im oberen Gastrointestinaltrakt (wie Dysphagie, Erkrankungen des

Ösophagus, Gastritis, Duodenitis, Ulcera) oder mit einer kürzlich (innerhalb des letzten Jahres) aufgetretenen schweren gastrointestinalen Erkrankung (peptische Ulcera, gastrointestinale Blutungen oder eine Operation im oberen Gastrointestinaltrakt, mit Ausnahme einer Pylorusplastik) nur mit Vorsicht zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus sind der Nutzen und die möglichen Risiken von Alendronsäure vom verordnenden Arzt jeweils individuell abzuwägen.

Patienten, die Alendronsäure einnahmen, berichteten über ösophageale Nebenwirkungen wie Ösophagitis, Ulcera und Erosion des Ösophagus, selten gefolgt von Ösophagusstrikturen oder Perforation des Ösophagus, die manchmal schwerwiegend waren und eine Hospitalisierung erforderten. Ärzte sollen 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, Alendronsäure absetzen und einen Arzt aufsuchen sollen.

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

Osteonekrose des Kiefers

Bei Krebspatienten, deren Therapieregime vorwiegend intravenös verabreichte Bisphosphonate enthielten, 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 sind folgende Risikofaktoren zu beachten:

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

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

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 stehen keine Daten zur Verfügung, die Hinweise geben, ob das Absetzen einer Bisphosphonat-Therapie bei Patienten, die einen kieferchirurgischen Eingriff benötigen, das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers vermindert. 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 sind alle 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 ist bei Patienten, die Bisphosphonate erhalten und mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohrinfektionen, vorstellig werden, in Betracht zu ziehen.

Schmerzen des Bewegungsapparates

Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen wurden bei Patienten unter Therapie mit Bisphosphonaten berichtet. Den Erfahrungen seit Markteinführung nach, waren diese Symptome selten schwerwiegend und/oder mit Einschränkungen der Beweglichkeit verbunden (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 gingen die Beschwerden nach dem Absetzen der Therapie zurück. Bei einem Teil der Patienten traten diese Symptome nach erneuter Gabe des gleichen Arzneimittels oder eines anderen Bisphosphonats erneut 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 ist bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, das kontralaterale Femur ebenfalls zu untersuchen. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen ist ebenfalls berichtet worden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur ist ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko- Bewertung in Betracht zu ziehen.

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

Hautreaktionen

Nach Markteinführung des Arzneimittels wurde selten über schwere Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Epidermolysis acuta toxica berichtet.

Versäumte Einnahme

Patienten sind anzuweisen, beim Versäumnis der Einnahme von Alendronsäure Kwizda die Tablette am folgenden 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 weiterführen.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Alendronsäure wird für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer GFR unter 35 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Knochen- und Mineralstoffwechsel

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

Vor Beginn einer Therapie mit Alendronsäure muss eine Hypokalzämie ausgeglichen werden (siehe Abschnitt 4.3). Andere Störungen des Mineralhaushalts (wie Vitamin-D-Mangel und Hypoparathyreoidismus) sollten ebenfalls adäquat behandelt werden. Patienten mit diesen Erkrankungen sind während der Therapie mit Alendronsäure regelmäßig auf Kalziumgehalt im Serum und Symptome einer Hypokalzämie zu überwachen.

Aufgrund der positiven Wirkungen von Alendronsäure 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 einige wenige Berichte über das Auftreten einer symptomatischen Hypokalzämie vor, die gelegentlich schwerwiegend verlief und vor allem bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren (z. B. Hypoparathyreoidismus, 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 der seltenen, hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Andere klinisch relevante Wechselwirkungen mit Arzneimitteln sind nicht zu erwarten. In klinischen Studien erhielten mehrere Patientinnen Östrogen (intravaginal, transdermal oder oral) zusammen mit Alendronsäure. Nebenwirkungen, die auf diese kombinierte Anwendung zurückzuführen waren, wurden nicht beobachtet.

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

Spezifische Interaktionsstudien wurden zwar nicht durchgeführt, Alendronsäure wurde aber in klinischen Studien zusammen 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 nur begrenzte Daten zur Anwendung von Alendronsäure bei Schwangeren vor.

In Tierstudien zeigte sich eine Reproduktionstoxizität. Die Verabreichung von Alendronsäure an trächtige Ratten verursachte eine Dystokie, die mit Hypokalzämie in Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 5.3). Alendronsäure wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alendronsäure in die Muttermilch übergeht. Angesichts der Indikation wird Alendronsäure während der Stillzeit nicht empfohlen.

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 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch wurden bestimmte Nebenwirkungen unter Alendronsäure berichtet, welche bei einigen Patienten die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können. Das Ansprechen auf Alendronsäure kann individuell unterschiedlich sein (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

In einer einjährigen Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose war das generelle Sicherheitsprofil von Alendronsäure 70 mg einmal wöchentlich (n = 519) und Alendronsäure 10 mg/Tag (n = 370) vergleichbar.

In zwei praktisch identisch angelegten Drei-Jahres-Studien war das generelle Sicherheitsprofil von Alendronsäure 10 mg/Tag und Placebo bei postmenopausalen Frauen (Alendronsäure 10 mg: n = 196, Placebo: n = 397) vergleichbar.

Nebenwirkungen, bei denen ein Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation von den Prüfarzten als möglich, wahrscheinlich oder sicher bewertet wurde, sind nachstehend aufgeführt, sofern sie in der Ein-Jahres-Studie mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ in beiden Behandlungsgruppen auftraten oder in den Drei-Jahres-Studien mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ bei den mit Alendronsäure 10 mg/Tag behandelten Patienten und häufiger als bei den Patienten, die Placebo erhielten, auftraten:

	Studie über 1 Jahr		Studie über 3 Jahre	
	Alendronsäure einmal 70 mg wöchentlich (n = 519) %	Alendronsäure 10 mg/Tag (n = 370) %	Alendronsäure 10 mg/Tag (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
<i>Gastrointestinaltrakt</i>				
Abdominalschmerz	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

abdominale Distension / aufgetriebenes Abdomen	1,0	1,4	1,0	0,8
Verstopfung	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarrhoe	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
Magengeschwür	0,0	1,1	0,0	0,0
Ösophagusulkus	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Bewegungsapparat</i>				
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (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 ($< 1/10.000$, einschließlich Einzelfälle)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Selten	symptomatische Hypokalzämie, oft im Zusammenhang mit prädisponierenden Erkrankungen [§]
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl [†]
	Gelegentlich	Dysgeusie [†]
<i>Augenerkrankungen</i>	Gelegentlich	Augenentzündungen (Uveitis, Skleritis, Episkleritis)
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Häufig	Vertigo [†]
	Sehr selten	Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkungen von Bisphosphonaten)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig	Abdominalschmerz, Dyspepsie, Obstipation, Diarrhoe, Flatulenz, Ulcera in der Speiseröhre*, Dysphagie*, abdominale Distension / aufgetriebenes Abdomen, Saures Aufstoßen
	Gelegentlich	Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis*, ösophageale Erosionen*, Blut im Stuhl (Meläna) [†]
	Selten	Strikturen der Speiseröhre*, oropharyngeale Ulcerationen*, Perforationen, PUBs im oberen Gastrointestinaltrakt (Ulcera und Blutungen) [§]
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Häufig	Alopezie [†] , Pruritus [†]
	Gelegentlich	Hautausschlag, Erythem
	Selten	Ausschlag mit Photosensitivität, schwerwiegende Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Epidermolysis acuta toxica [‡]

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes	Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (Knochen, Muskel oder Gelenk), in manchen Fällen schwerwiegend ^{†§}
	Häufig	Gelenkschwellungen [†]
	Selten	Osteonekrose des Kiefers ^{‡§} , atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (Nebenwirkungen von Bisphosphonaten) [⊥]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie [†] , Periphere Ödeme [†]
	Gelegentlich	vorübergehende Symptome einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), typischerweise zu Beginn der Behandlung ^{†§}
[§] 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 festgestellt.		

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

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 Alendronsäure zur Verfügung. Zur Bindung von Alendronsäure sind Milch oder Antazida zu verabreichen. 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: M05B A04

Wirkmechanismus

Der Wirkstoff von Alendronsäure Kwizda, Alendronsäure-Natrium, ist ein Bisphosphonat, das die durch Osteoklasten vermittelte Knochenresorption hemmt, ohne eine direkte Wirkung auf die Knochenbildung

auszuüben. Präklinische Untersuchungen zeigten die bevorzugte Lokalisation von Alendronsäure an Stellen aktiver Resorption. Die Aktivität der Osteoklasten wird gehemmt, wobei die Bereitstellung oder Anheftung von Osteoklasten nicht beeinflusst wird. Der während einer Therapie mit Alendronsäure gebildete Knochen hat eine normale Qualität.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Osteoporose wird definiert als eine Knochendichte (BMD) an Wirbelsäule oder Hüfte, die 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert für eine normale, gesunde junge Bevölkerung liegt, oder ungeachtet der Knochendichte als vorliegende pathologische Fraktur.

Die therapeutische Äquivalenz von Alendronsäure 70 mg einmal wöchentlich (n = 519) und Alendronsäure 10 mg einmal täglich (n = 370) konnte in einer einjährigen multizentrischen Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose nachgewiesen werden. Gemessen vom Ausgangswert betrug der mittlere Anstieg der Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule nach einem Jahr 5,1 % (95 % CI: 4,8; 5,4 %) in der Gruppe, die mit 70 mg einmal wöchentlich behandelt wurde bzw. 5,4 % (95 % CI: 5,0; 5,8 %) in der Gruppe, die 10 mg pro Tag erhielt. Der mittlere Anstieg der Knochenmineraldichte betrug in der mit 70 mg einmal wöchentlich behandelten Gruppe 2,3 % am Oberschenkelhals bzw. 2,9 % an der Hüfte und in der Gruppe, die 10 mg pro Tag erhielt, 2,9 % bzw. 3,1 %. Die beiden Behandlungsgruppen waren auch hinsichtlich der Zunahme der Knochenmineraldichte an anderen Stellen des Skeletts vergleichbar.

Die Wirkungen von Alendronsäure auf die Knochenmasse und Inzidenz von Frakturen bei postmenopausalen Frauen wurden in zwei identisch angelegten Studien zur Wirksamkeit (n = 944) sowie in der Fraktur-Interventions-Studie (FIT: n = 6.459) untersucht.

In den ersten Studien zur Wirksamkeit stieg die Knochenmineraldichte an der Wirbelsäule, dem Oberschenkelhals und am Trochanter nach 3-jähriger Gabe von Alendronsäure 10 mg/Tag im Mittel um 8,8 %, 5,9 % bzw. 7,8 % im Vergleich zu Placebo. Die Gesamt-Knochenmineraldichte stieg ebenfalls signifikant an. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe konnte in der mit Alendronsäure behandelten Gruppe der Anteil jener Patientinnen, die eine oder mehrere Wirbelfrakturen erlitten, um 48 % reduziert werden (Alendronsäure 3,2 % vs. Placebo 6,2 %). In der zweijährigen Ausweitung dieser Studien stieg die Knochenmineraldichte der Wirbelsäule und am Trochanter weiter an, und die Knochenmineraldichte des Oberschenkelhalses und des Gesamtkörpers blieb unverändert.

FIT bestand aus zwei placebokontrollierten Studien, in denen Alendronsäure täglich eingenommen wurde (5 mg täglich über zwei Jahre und 10 mg täglich über entweder ein weiteres Jahr oder zwei weitere Jahre).

- FIT 1: Eine Drei-Jahres-Studie mit 2.027 Patientinnen, die mindestens eine vorbestehende Wirbelkörper-(Kompressions-)Fraktur hatten. In dieser Studie konnte unter Alendronsäure die Inzidenz für das Auftreten von mindestens einer neuen Wirbelkörperfraktur um 47 % gesenkt werden (Alendronsäure 7,9 % vs. Placebo 15,0 %). Zusätzlich wurde eine statistisch signifikante Verminderung der Inzidenz von Hüftfrakturen nachgewiesen (1,1 % vs. 2,2 %, das heißt eine Reduktion um 51 %).
- FIT 2: Eine Vier-Jahres-Studie an 4.432 Patientinnen mit geringer Knochenmasse, aber ohne vorbestehende Wirbelkörperfrakturen. In dieser Studie wurde nach Analyse der Untergruppe mit osteoporotischen Frauen (37 % der Gesamtanzahl, die nach der oben genannten Definition Osteoporose hatten) ein signifikanter Unterschied bei der Inzidenz von Hüftfrakturen (Alendronsäure 1 % vs. Placebo 2,2 %, das heißt eine Reduktion um 56 %) und bei der Inzidenz für das Auftreten von mindestens einer Wirbelkörperfraktur (2,9 % vs. 5,8 %, das heißt eine Reduktion um 50 %) festgestellt.

Laborwerte

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

Kinder und Jugendliche:

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bezogen auf eine intravenöse Referenzdosis betrug die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Alendronsäure 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 Alendronsäure 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 Alendronsäure wirksam, wenn es mindestens 30 Minuten vor der ersten Einnahme von Nahrung oder einem Getränk verabreicht wurde.

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

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

Verteilung

Untersuchungen an Ratten zeigen, dass sich Alendronsäure 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 Alendronsäure bei Menschen oder Tieren metabolisiert wird.

Elimination

Nach einer einmaligen i.v.-Gabe von [¹⁴C]-Alendronsäure 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 Alendronsäure 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. Alendronsäure 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.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Präklinische Untersuchungen zeigen, dass nicht im Knochen eingelagertes Arzneimittel 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 die renale Elimination von Alendronsäure wie in den Tierversuchen auch bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung reduziert sein wird. Daher könnte bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung eine etwas erhöhte Einlagerung von Alendronsäure 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. Studien an Ratten zeigten, dass die Verabreichung von Alendronsäure an trächtige Ratten mit dem Auftreten von Dystokie bei den Muttertieren einherging, die auf eine Hypokalzämie zurückzuführen war. 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 (E460)
Lactose, wasserfrei
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA-Al-PVC-/Al-Blisterpackungen in Umkartons mit 4 oder 12 Tabletten.

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

Kwizda Pharma GmbH
Effingergasse 21
1160 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z. Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

12/2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.