



FOSAMAX® 10 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FOSAMAX® 10 mg Tabletten

Wirkstoff: Alendronsäure (als Mononatriumsalz 3 H₂O).

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält:
10 mg Alendronsäure (als Mononatriumsalz 3 H₂O)

Sonstige Bestandteile:

Jede Tablette enthält 103,95 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Ovale, weiße bis gebrochen weiße Tabletten, gekennzeichnet mit der Aufschrift „936“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose bei Frauen mit oder ohne vorbestehende vertebrale Frakturen, um das Risiko für weitere oder neue Frakturen an Wirbelsäule und Hüfte zu verringern.

Zur Therapie der Osteoporose bei Männern.

Zur Therapie und Prävention der glukokortikoidinduzierten Osteoporose bei Frauen nach der Menopause, die keine Östrogene erhalten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosierung beträgt 1 Tablette FOSAMAX 10 mg pro Tag. Die optimale Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung gegen Osteoporose ist nicht festgelegt. Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen auf Grundlage des Nutzens und potenzieller Risiken von FOSAMAX 10 mg Tabletten für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

Hinweise, um eine ausreichende Resorption von Alendronat¹ zu gewährleisten:

FOSAMAX 10 mg Tabletten müssen auf nüchternen Magen mindestens 30 Minuten vor der ersten Aufnahme von Nahrung, Getränken oder Arzneimitteln für den Tag und dürfen nur mit Leitungswasser eingenommen werden. Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrungsmittel und manche Arzneimittel können möglicherweise die Resorption von Alendronat beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Anweisungen, um den Transport in den Magen zu erleichtern und somit das Potenzial für lokale und ösophageale Reizungen/Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4):

- FOSAMAX 10 mg Tabletten sollen nur nach dem morgendlichen Aufstehen mit

einem vollen Glas Wasser (mindestens 200 ml) geschluckt werden.

- Die Patienten sollten FOSAMAX 10 mg Tabletten nur als Ganzes schlucken. Die Patienten sollen die Tablette nicht zerdrücken, nicht kauen oder die Tablette im Mund zergehen lassen, da ein Risiko für oropharyngeale Ulzera besteht.
- Die Patienten sollen sich nicht hinlegen bis nach der ersten Nahrungsaufnahme des Tages, die frühestens 30 Minuten nach Einnahme der Tablette erfolgen soll.
- Die Patienten sollen sich mindestens 30 Minuten nach Einnahme von FOSAMAX 10 mg Tabletten nicht hinlegen.
- FOSAMAX 10 mg Tabletten sollen nicht vor dem Schlafengehen oder vor dem morgendlichen Aufstehen eingenommen werden.

Die Patienten sollten ergänzend Kalzium und Vitamin D erhalten, sofern die Versorgung über die Nahrung nicht ausreichend ist (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei älteren Patienten:

In klinischen Studien gab es keinen altersabhängigen Unterschied bei dem Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofil von Alendronat. Daher ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Anwendung bei Niereninsuffizienz:

Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate größer als 35 ml/min ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Alendronat wird für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als 35 ml/min aufgrund mangelnder Erfahrung nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche:

Alendronat 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).

4.3 Gegenanzeigen

- Erkrankungen des Ösophagus und andere Faktoren, welche die ösophageale Entleerung verzögern, wie Strikturen oder Achalasie.
- Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten aufrecht zu stehen oder zu sitzen.
- Überempfindlichkeit gegen Alendronat oder einen der Hilfsstoffe dieses Produktes.
- Hypokalzämie
- Siehe auch Abschnitt 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alendronat kann lokale Irritationen an den Schleimhäuten des oberen Gastrointestinaltraktes verursachen. Aufgrund der möglichen Verschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung sollte Alendronat bei Patienten mit aktiven gastrointestinalen Erkrankungen wie Dysphagie, Erkrankungen des Ösophagus, Gastritis, Duodenitis, Ulzera oder mit kürzlich aufgetretenen schweren gastrointestinalen Erkrankungen (innerhalb des letzten Jahres) wie z. B. peptisches

Ulkus, aktive gastrointestinale Blutungen oder chirurgische Eingriffe im oberen Gastrointestinaltrakt außer Pyloroplastik nur unter besonderer Vorsicht verabreicht werden. Bei Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus sollte der verordnende Arzt den Nutzen und die möglichen Risiken von Alendronat jeweils individuell abwägen.

Ösophageale Reaktionen wie Ösophagitis, ösophageale Ulzera und ösophageale Erosionen, selten gefolgt von Ösophagusstriktur oder -perforation, wurden bei Patienten unter der Einnahme von Alendronat berichtet (teilweise waren diese schwerwiegend und erforderten eine Krankenhauseinweisung). Der Arzt soll deshalb aufmerksam auf alle Anzeichen oder Symptome achten, die auf mögliche ösophageale Reaktionen hinweisen, und die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, beim Auftreten von Symptomen ösophagealer Irritation wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken oder retrosternale Schmerzen, neues oder sich verschlimmerndes Sodbrennen das Arzneimittel abzusetzen und ärztliche Beratung einzuholen.

Das Risiko schwerer ösophagealer Nebenwirkungen scheint bei Patienten erhöht zu sein, die das Arzneimittel nicht korrekt einnehmen und/oder es nach Auftreten von Symptomen, die auf eine ösophageale Irritation hinweisen, weiter einnehmen. Es ist sehr wichtig, dass alle Dosierungsanweisungen weitergegeben und vom Patienten verstanden werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sollen darüber informiert werden, dass das Risiko ösophagealer Probleme erhöht sein kann, wenn sie diese Anweisungen nicht einhalten.

Während in groß angelegten klinischen Studien kein erhöhtes Risiko festgestellt wurde, wurden selten (nach Markteinführung) Magen- und Darmulzera, manche schwerwiegend und mit Komplikationen, berichtet.

Osteonekrose des Kiefers, üblicherweise im Zusammenhang mit einer Zahnextraktion und/oder einer lokalen Infektion (einschließlich Osteomyelitis), wurde bei Krebspatienten berichtet, deren Therapieregime vorwiegend intravenös verabreichte Bisphosphonate enthielten. Viele dieser Patienten erhielten auch eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Osteonekrose des Kiefers wurde auch bei Osteoporosepatienten unter oralen Bisphosphonaten berichtet.

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 in Betracht gezogen werden.

¹ Im Allgemeinen ist bei Nennung von Alendronat der Wirkstoff gemeint.

FOSAMAX® 10 mg Tabletten



Während der Behandlung sollten diese Patienten kieferchirurgische Eingriffe soweit möglich vermeiden. Wenn Patienten während einer Bisphosphonattherapie eine Osteonekrose entwickeln, kann ein kieferchirurgischer Eingriff zu einer Verschlechterung führen. Es stehen keine Daten zur Verfügung, die Hinweise geben, ob das Absetzen einer Bisphosphonattherapie bei Patienten, die einen kieferchirurgischen Eingriff benötigen, das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers vermindert.

Die klinische Einschätzung durch den behandelnden Arzt ist maßgebend für die Therapieplanung bei jedem Patienten auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.

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

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 Ohreninfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen wurden bei Patienten unter Bisphosphonaten berichtet. Nach Markteinführung waren diese Symptome selten schwerwiegend und/oder mit Einschränkungen der Beweglichkeit verbunden (siehe 4.8 Nebenwirkungen). Der Zeitpunkt des Auftretens dieser Symptome variierte von einem Tag bis zu mehreren Monaten nach Therapiebeginn. Bei den meisten Patienten gingen die Beschwerden nach dem Absetzen der Therapie zurück. Bei einem Teil der Patienten traten die Symptome erneut auf, wenn die Therapie mit demselben oder einem anderen Bisphosphonat wieder aufgenommen wurde.

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 minors bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder auch ohne Vorliegen eines vorangegangenen Traumas 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. Ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Betracht gezogen werden.

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

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

Versäumte Tabletteneinnahme

Wird die Einnahme einer Tablette FOSAMAX 10 mg vergessen oder die Therapie abgebrochen, wurden keine unerwarteten Wirkungen bekannt bzw. ist mit deren Auftreten nicht zu rechnen. Die Patienten sollen angewiesen werden, nach einer vergessenen Einzeldosis nicht 2 Tabletten am nächsten Tag einzunehmen, sondern die weitere Behandlung mit einer Tablette pro Tag fortzusetzen.

Alendronat wird für Patienten mit Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 35 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Andere mögliche Ursachen einer Osteoporose neben Östrogenmangel, Alter und Glukokortikoideinnahme sollten berücksichtigt werden.

Eine bestehende Hypokalzämie muss ausgeglichen werden, bevor die Therapie mit Alendronat begonnen wird (siehe Abschnitt 4.3).

Andere Erkrankungen, die den Mineralstoffwechsel beeinträchtigen (wie Vitamin-D-Mangel oder Hypoparathyreoidismus), sollten ebenfalls adäquat behandelt werden. Bei Patienten mit o.g. Erkrankungen sollten unter der Therapie mit Alendronat das Serum-Kalzium sowie Symptome einer Hypokalzämie überwacht werden.

Aufgrund der Stimulation der Knochenmineralisation durch Alendronat können Abnahmen des Serum-Kalziums und -Phosphats auftreten, insbesondere bei Patienten unter Glukokortikoiden, bei denen die Kalziumresorption vermindert sein kann. Diese Veränderungen sind üblicherweise gering und asymptomatisch. Jedoch wurden selten Fälle symptomatischer Hypokalzämie berichtet, manche auch schwer, die oft bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Faktoren auftraten (z.B. Hypoparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel und Kalzium-Malabsorption).

Eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D ist daher bei Patienten unter Glukokortikoiden besonders wichtig.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder

Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nahrungsmittel und Getränke (einschließlich Mineralwasser), Kalzium-Ergänzungsmittel, Antazida und einige orale Arzneimittel können die Resorption von Alendronat beeinträchtigen, wenn sie zur gleichen Zeit eingenommen werden. Daher sollten die Patienten nach der Einnahme des Arzneimittels mindestens 30 Minuten warten, bevor sie andere Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitte 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) gemeinsam mit Alendronat. Unerwünschte Ereignisse, die auf diese kombinierte Anwendung zurückzuführen waren, wurden nicht beobachtet.

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

Obwohl spezifische Interaktionsstudien nicht durchgeführt wurden, wurde Alendronat in klinischen Studien gemeinsam mit einer Vielzahl von gewöhnlich verschriebenen Arzneimitteln eingenommen, ohne dass klinisch relevante Wechselwirkungen auftraten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Anwendung während der Schwangerschaft

Alendronat sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es liegen keine geeigneten Daten zur Anwendung von Alendronat bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien lassen keinen Hinweis auf direkt oder indirekt schädigende Wirkungen im Hinblick auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale oder postnatale Entwicklung erkennen. Alendronat, das an trächtige Ratten verabreicht wurde, verursachte Dystokie, die mit einer Hypokalzämie in Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 5.3).

Anwendung während der Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alendronat in die Muttermilch übergeht. Angesichts der Indikation darf Alendronat nicht während der Stillzeit eingenommen werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch wurden bestimmte Nebenwirkungen unter FOSAMAX 10 mg Tabletten berichtet, welche die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen einiger Patienten beeinträchtigen können. Die Reaktion auf FOSAMAX 10 mg Tabletten kann individuell verschieden ausfallen (siehe Abschnitt 4.8).



FOSAMAX® 10 mg Tabletten

	Ein-Jahres-Studie		Drei-Jahres-Studien	
	Alendronat 70 mg/einmal wöchentlich Tabletten (n = 519) %	Alendronat 10 mg/Tag (n = 370) %	Alendronat 10 mg/Tag (n = 196) %	Plazebo (n = 397) %
Gastrointestinaltrakt				
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
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
Magenulkus	0,0	1,1	0,0	0,0
ösophageales Ulkus	0,0	0,0	1,5	0,0
Muskeln/Skelett				
muskuloskelettaler (Knochen, Muskel oder Gelenk) Schmerz	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkrampf	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurologisch				
Kopfschmerzen	0,4	0,3	2,6	1,5

4.8 Nebenwirkungen

In einer Ein-Jahres-Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose war das generelle Verträglichkeitsprofil von Alendronat 70 mg/einmal wöchentlich Tabletten (n = 519) und Alendronat 10 mg/Tag (n = 370) vergleichbar.

In zwei Drei-Jahres-Studien mit praktisch identischem Design war das generelle Verträglichkeitsprofil von FOSAMAX 10 mg Tabletten/Tag und Plazebo bei postmenopausalen Frauen (FOSAMAX 10 mg Tabletten: n = 196, Plazebo: n = 397) vergleichbar.

Unerwünschte Ereignisse, bei denen ein Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation von den Prüfarzten als möglich, wahrscheinlich oder sicher bewertet wurde, sind in der Tabelle auf Seite 3 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 Alendronat 10 mg/Tag behandelten Patienten und häufiger als bei den Patienten, die Plazebo erhielten, auftraten.

Folgende Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet:

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) bis sehr selten ($< 1/10.000$)

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Selten: symptomatische Hypokalzämie, meist bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Faktoren.[§]

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel.
Gelegentlich: Dysgeusie[†].

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Augenentzündungen (Uveitis, Skleritis, Episkleritis).

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Häufig: Vertigo[†].
Sehr selten: Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Bauchschmerzen, Dyspepsie, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz, ösophageales Ulkus*, Dysphagie*, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen.
Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis*, ösophageale Erosionen*, Meläna[†].

Selten: Ösophagusstriktur*, oropharyngeale Ulzerationen*, Perforationen, Ulzera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt (PUBS)[§].

Sehr selten: Einzelfälle von Ösophagusperforationen wurden berichtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Alopezie[†], Pruritus[†].
Gelegentlich: Hautausschlag, Erythem.
Selten: Ausschlag mit Photosensitivität, schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse[†].

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Sehr häufig: muskuloskelettale (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-)Schmerzen, manchmal auch stark^{†§}.

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Asthenie[†], peripheres Ödem[†].

Gelegentlich: vorübergehende Symptome einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), üblicherweise bei Therapiebeginn[†].

[§] Siehe Abschnitt 4.4

[†] Die Häufigkeit in klinischen Studien war in Verum- und Plazebogruppe 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Infolge einer oralen Überdosierung sind Hypokalzämie, Hypophosphatämie und Beschwerden im oberen Gastrointestinaltrakt wie Magenverstimmung, Sodbrennen, Ösophagitis, Gastritis oder Ulzera zu erwarten.

Spezifische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosierung mit Alendronat liegen nicht vor. Milch oder Antazida sollten gegeben werden, um Alendronat zu binden. Wegen des Risikos einer ösophagealen Irritation sollten keine Maßnahmen zum Erbrechen eingeleitet werden und der Patient sollte sich vollständig aufrecht halten.

FOSAMAX® 10 mg Tabletten



5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonat, zur Behandlung von Knochenkrankungen

ATC-Code: M05B A04

Der Wirkstoff von FOSAMAX 10 mg Tabletten, Alendronsäure als Natriumalendronat $3 \text{ H}_2\text{O}$ (Alendronat), ist ein Bisphosphonat, das die durch Osteoklasten vermittelte Knochenresorption hemmt, ohne eine direkte Wirkung auf die Knochenbildung auszuüben. Studien zur Präklinik zeigten, dass Alendronat sich bevorzugt an den Stellen der aktiven Resorption konzentriert. Die Aktivität der Osteoklasten wird gehemmt, Rekrutierung und Anbindung der Osteoklasten sind jedoch nicht betroffen. Unter Therapie mit Alendronat gebildeter Knochen ist von normaler Qualität.

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, junge, gesunde Bevölkerung liegt, oder ungeachtet der Knochendichte als vorliegende pathologische Fraktur.

Die Wirkungen von FOSAMAX 10 mg Tabletten auf Knochenmasse und Frakturinzidenz bei postmenopausalen Frauen wurden in zwei Phase-III-Studien von identischem Design ($n = 944$) sowie in der Fraktur-Interventions-Studie (FIT: $n = 6.459$) untersucht.

In den Phase-III-Studien betrugen die mittleren Anstiege der Knochendichte mit FOSAMAX 10 mg Tabletten/Tag im Verhältnis zu Placebo nach 3 Jahren 8,8%, 5,9% und 7,8% an Wirbelsäule, Femurhals und Trochanter. Die BMD des Gesamtskeletts stieg ebenfalls signifikant an. In der mit FOSAMAX 10 mg Tabletten behandelten Gruppe wurde im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine Reduktion um 48% (FOSAMAX 10 mg Tabletten 3,2% gegenüber Placebo 6,2%) bei dem Anteil von Patientinnen, die eine oder mehrere Frakturen erlitten, erreicht. In der Zwei-Jahres-Verlängerung dieser Studien hielten die Anstiege der BMD von Wirbelsäule und Trochanter weiterhin an; auch die BMD des Femurhalses und des gesamten Körpers wurde aufrechterhalten.

FIT bestand aus zwei plazebokontrollierten Studien, bei denen Alendronat täglich (5 mg täglich über 2 Jahre und anschließend 10 mg täglich entweder über 1 oder 2 Jahre) eingenommen wurde:

- FIT 1: Eine Drei-Jahres-Studie an 2.027 Patientinnen mit mindestens einer vorbestehenden Wirbel-(Kompressions-)Fraktur. In dieser Studie reduzierte die tägliche Gabe von Alendronat das Auftreten von mindestens einer neuen Wirbelfraktur um 47% (Alendronat 7,9% gegenüber Placebo 15,0%). Zusätzlich wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Hüftfrakturen (1,1% gegenüber 2,2%; Reduktion um 51%) festgestellt.

- FIT 2: Eine Vier-Jahres-Studie an 4.432 Patientinnen mit einer niedrigen Knochenmasse, aber ohne vorbestehende Wirbelfraktur. In dieser Studie wurde in der Analyse der Subgruppe mit osteoporotischen Frauen (37% der Gesamtzahl, die nach der o.g. Definition an Osteoporose litten) ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von Hüftfrakturen (Alendronat 1,0% gegenüber Placebo 2,2%; Reduktion um 56%) und in der Inzidenz von mindestens einer Wirbelfraktur (2,9% gegenüber 5,8%; Reduktion um 50%) beobachtet.

Gleichzeitige Anwendung einer Hormonersatztherapie

Sowohl an der Hüfte als auch am Oberschenkelhals und am Trochanter wurden signifikante Anstiege oder positive Trends der BMD für die Kombinationstherapie verglichen mit der Hormonersatztherapie allein festgestellt. Auf die BMD des Gesamtkörpers wurde kein signifikanter Effekt gesehen.

Osteoporose bei Männern

Die Wirksamkeit von FOSAMAX 10 mg Tabletten/Tag bei Männern mit Osteoporose (31–87 Jahre alt, durchschnittlich 63 Jahre) wurde in einer 2-jährigen Studie nachgewiesen. Nach 2 Jahren betrugen die mittleren Anstiege der Knochendichte (BMD) bei den Männern, die mit FOSAMAX 10 mg Tabletten/Tag behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo 5,3% an der Lendenwirbelsäule, 2,6% am Oberschenkelhals, 3,1% am Trochanter und 1,6% am Gesamtkörper ($p \leq 0,001$). FOSAMAX zeigte sich ungeachtet Alter, Rasse, gonadaler Funktion, Ausgangswert des Knochenumsatzes oder der Ausgangsknochendichte wirksam. In Übereinstimmung mit den bedeutend größeren Studien an postmenopausalen Frauen senkte FOSAMAX 10 mg Tabletten/Tag bei den untersuchten Männern das Auftreten neuer Wirbelfrakturen (durch quantitative Röntgenographie festgestellt) im Vergleich zu Placebo (0,8% vs. 7,1%; $p = 0,017$) und verringerte gleichzeitig den Größenverlust (– 0,6 mm vs. – 2,4 mm; $p = 0,022$).

Glukokortikoidinduzierte Osteoporose

Die Wirksamkeit von 5 und 10 mg Alendronat einmal täglich bei Männern und Frauen, die Glukokortikoide (mindestens 7,5 mg/Tag Prednison oder gleichwertig) erhielten, wurde in zwei Studien gezeigt. Nach zwei Jahren Therapie nahm die BMD an der Wirbelsäule um 3,7% unter 5 mg Alendronat und um 5,0% unter 10 mg Alendronat im Vergleich zu Placebo zu. Signifikante BMD-Zunahmen wurden auch am Femurhals, Trochanter und Gesamtkörper beobachtet. Bei postmenopausalen Frauen, die keine Östrogen Therapie erhielten, wurden unter 10 mg Alendronat größere BMD-Zunahmen an Lendenwirbelsäule und Trochanter verzeichnet als unter 5 mg Alendronat. Alendronat war ungeachtet der Dosis oder Dauer der Glukokortikoidanwendung wirksam. Gepoolte Daten aus 3 Dosisgruppen (5 mg oder 10 mg über 2 Jahre oder 2,5 mg über 1 Jahr gefolgt von 10 mg über 1 Jahr) zeigten, dass Alendronat nach zwei Jahren signifikant die Anzahl der Patienten mit neu

aufgetretenem Wirbelbruch senkte (Alendronat 0,7% vs. Placebo 6,8%).

Laborwerte

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bezogen auf eine intravenöse Referenzdosis betrug die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Alendronat bei Frauen 0,64% für Dosen zwischen 5 und 70 mg nach nächtlichem Fasten und zwei Stunden vor Aufnahme eines standardisierten Frühstücks. Die Bioverfügbarkeit nahm entsprechend auf etwa 0,46% und 0,39% ab, wenn Alendronat eine oder eine halbe Stunde vor einem standardisierten Frühstück verabreicht wurde. In Osteoporosestudien wurde die Wirksamkeit von Alendronat bewiesen, wenn es mindestens 30 Minuten vor dem ersten Essen oder Trinken des Tages verabreicht wurde.

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

Bei gesunden Probanden führte die Einnahme von oralem Prednison (20 mg dreimal täglich über fünf Tage) zu keiner klinisch bedeutsamen Veränderung der Bioverfügbarkeit von Alendronat (Anstieg im Mittel im Bereich von 20% bis 44%).

Verteilung

Studien an Ratten haben ergeben, dass Alendronat sich nach intravenöser Gabe von 1 mg/kg vorübergehend in Weichteilgeweben verteilt, sich aber dann rasch in den Knochen umverteilt oder mit dem Urin ausgeschieden wird. Das mittlere Steady-State-Volumen der Verteilung beträgt – den Knochen ausgenommen – mindestens 28 Liter beim Menschen. Die Plasmakonzentrationen nach oralen therapeutischen Dosen des Arzneimittels sind zu niedrig für einen analytischen Nachweis ($< 5 \text{ ng/ml}$). Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt ca. 78%.

Biotransformation

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Alendronat bei Mensch oder Tier metabolisiert wird.



FOSAMAX® 10 mg Tabletten

Ausscheidung

Nach intravenöser Gabe einer einzelnen Dosis von ¹⁴C-Alendronat wurden etwa 50 % der radioaktiv markierten Substanz innerhalb von 72 Stunden mit dem Urin ausgeschieden und wenig oder keine Radioaktivität wurde in den Fäzes wiedergefunden. Nach intravenöser Gabe einer einzelnen Dosis von 10 mg betrug die renale Clearance von Alendronat 71 ml/min und die systemische Clearance überschritt nicht 200 ml/min. Die Plasmakonzentrationen fielen um mehr als 95 % innerhalb von sechs Stunden nach intravenöser Verabreichung. Die terminale Halbwertszeit beim Menschen wird unter Berücksichtigung der Freisetzung von Alendronat aus dem Skelett auf über zehn Jahre geschätzt. 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 Medikamente durch diese Transportsysteme beeinflusst.

Charakteristika beim Patienten

Präklinische Studien haben gezeigt, dass das Arzneimittel, das nicht im Knochen abgelagert wird, schnell über den Urin ausgeschieden wird. Es wurden keine Hinweise auf eine Sättigung der Aufnahmefähigkeit des Knochens nach Langzeitdosierung von kumulativen intravenösen Dosen bis zu 35 mg/kg bei Tieren gefunden. Obwohl keine klinischen Daten darüber vorliegen, ist dennoch damit zu rechnen, dass die renale Elimination von Alendronat wie in den Tierversuchen auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert sein wird. Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine etwas erhöhte Kumulation von Alendronat im Knochen zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten auf Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur chronischen Toxizität, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien an Ratten zeigten, dass die Verabreichung von Alendronat an trächtige Ratten mit dem Auftreten von Dystokie bei den Muttertieren einherging, die auf eine Hypokalzämie zurückzuführen war. In Studien verursachten hohe Dosen bei Ratten ein vermehrtes Auftreten von unvollständiger Ossifikation bei den Feten. Die Bedeutung dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Lactose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlichen Ursprungs], Carnaubawachs

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

PVC/Aluminium-Blister in Packungen zu:
112 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG



MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Postanschrift:
Postfach 1202
85530 Haar

Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: email@msd.de

Mitvertrieb:

DIECKMANN ARZNEIMITTEL GMBH
85530 Haar

8. ZULASSUNGSNUMMER

33408.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11. September 1996/8. März 2009

10. STAND DER INFORMATION

April 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

FSM-SmPC-10mg-2015-14-04/WRM-EU-
Advisory-MK0217-VarIB-0862

FACH-9000072-0004

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt