



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alendron-HEXAL® 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 10 mg Alendronsäure als Natriumalendronat (Ph.Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 98,8 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer bis gebrochener weißer, kapselförmiger Tablette mit der Prägung „AN 10“ auf einer Seite und „Arrow-Logo“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Alendronat reduziert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen.
- Behandlung der Osteoporose bei Männern mit einem erhöhten Frakturrisiko. Ein Effekt auf vertebrale, aber nicht auf nicht-vertebrale Frakturen wurde festgestellt.
- Behandlung und Prävention der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose (siehe Abschnitt 5.1)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Postmenopausale Osteoporose

Die empfohlene Dosierung beträgt 1-mal täglich 10 mg.

Osteoporose bei Männern

Die empfohlene Dosierung beträgt 1-mal täglich 10 mg.

Glukokortikoid-induzierte Osteoporose

Die empfohlene Dosis für postmenopausale Frauen, die keine Östrogentherapie erhalten, beträgt 1-mal täglich 1 Tablette zu 10 mg. Für andere Populationen siehe die Fachinformation für Arzneimittel, die 5 mg Alendronat enthalten.

Ältere Patienten

In klinischen Studien bestand kein altersbedingter Unterschied im Hinblick auf das Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofil von Alendronat. Deshalb ist bei älteren Patienten eine Dosisanpassung nicht notwendig.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) über 35 ml/min ist eine Dosisanpassung nicht notwendig. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer GFR unter 35 ml/min wird Alendronat wegen fehlender Erfahrungen nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht notwendig.

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).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Hinweise, um eine ausreichende Resorption von Alendronat zu gewährleisten

Alendron-HEXAL muss morgens direkt nach dem Aufstehen auf nüchternen Magen eingenommen werden. Die Tablette darf nur mit Leitungswasser mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit, dem ersten Getränk oder der Einnahme anderer Arzneimittel für diesen Tag eingenommen werden. Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrungsmittel und einige Arzneimittel können möglicherweise die Resorption von Alendronat verringern (siehe Abschnitt 4.5).

Hinweise, um den Transport in den Magen zu erleichtern und dadurch das Risiko lokaler oder ösophagealer Reizungen/Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4)

- Alendron-HEXAL soll nur morgens nach dem ersten Aufstehen mit einem ganzen Glas Wasser (mindestens 200 ml) eingenommen werden.
- Alendron-HEXAL ist unzerkaut im Ganzen zu schlucken. Die Patienten sollen die Tabletten wegen des Risikos einer oropharyngealen Ulzeration weder zerdrücken, zerkauen noch im Mund zergehen lassen.
- Die Patienten sollen sich nicht hinlegen bis nach der ersten Nahrungsaufnahme des Tages, die frühestens 30 Minuten nach der Tabletteneinnahme erfolgen darf.

- In den 30 Minuten nach Einnahme von Alendron-HEXAL sollen sich die Patienten nicht hinlegen.
- Alendron-HEXAL soll nicht vor dem Schlafengehen oder morgens vor dem Aufstehen eingenommen werden.

Die Patienten sollten ergänzend Calcium und Vitamin D erhalten, wenn die Versorgung mit der Nahrung nicht ausreichend ist (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Anomalien des Ösophagus und andere Faktoren, die die Ösophagusentleerung verzögern, wie Striktur oder Achalasie
- Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten zu stehen oder aufrecht zu sitzen
- Hypokalzämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt

Alendronat kann lokale Reizungen der Schleimhäute im oberen Gastrointestinaltrakt verursachen. Wegen des Risikos einer Verschlechterung der Grunderkrankung ist bei der Anwendung von Alendronat bei Patienten mit aktiven Erkrankungen im oberen Gastrointestinaltrakt wie Dysphagie, Ösophaguserkrankung, Gastritis, Duodenitis oder Ulzera sowie mit einer kürzlichen (im letzten Jahr) schweren gastrointestinalen Erkrankung wie Magengeschwür, aktive gastrointestinale Blutung oder Operation im oberen Gastrointestinaltrakt außer Pyloroplastik Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus sollte der verordnende Arzt den Nutzen und die möglichen Risiken von Alendronat jeweils individuell abwägen.

Bei mit Alendronat behandelten Patienten wurden Nebenwirkungen am Ösophagus (teilweise schwer und eine stationäre Behandlung erforderlich) wie Ösophagitis, Ösophagusulzera oder Ösophaguserosionen, in seltenen Fällen gefolgt von einer Ösophagusstriktur oder -perforation, angegeben. Der Arzt sollte daher aufmerksam auf alle Anzeichen 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/sich verschlimmerndem Sodbrennen abzusetzen und den Arzt aufzusuchen.

Das Risiko schwerer Nebenwirkungen am Ösophagus ist offenbar höher bei Patienten



ten, die Alendronat nicht korrekt einnehmen und/oder nach Auftreten von Symptomen einer 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 Ösophagusproblemen ansteigen kann, wenn sie sich nicht an diese Anweisungen halten.

Während in groß angelegten klinischen Studien kein erhöhtes Risiko beobachtet wurde, wurden nach der Markteinführung seltene Fälle von Magen- und Duodenalulzera angegeben, von denen einige schwerwiegend waren und mit Komplikationen einhergingen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Knochen- und Mineralstoffwechsel

Andere Ursachen für eine Osteoporose neben Östrogenmangel, Alter und Glukokortikoid-Therapie sollten berücksichtigt werden.

Eine Hypokalzämie muss vor Einleitung der Behandlung mit Alendronat korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.3). Andere Erkrankungen des Mineralstoffwechsels (wie Vitamin-D-Mangel und Hypoparathyroidismus) sollten ebenfalls vor Beginn einer Behandlung mit Alendronat effektiv behandelt werden. Bei Patienten mit solchen Erkrankungen sollten unter der Behandlung mit Alendronat die Serumcalciumspiegel überwacht und auf Symptome einer Hypokalzämie geachtet werden.

Wegen der positiven Auswirkungen von Alendronat auf die Zunahme der Knochenmineralisation kann es zu Abnahmen von Serumcalcium und -phosphat kommen, insbesondere bei Patienten unter Glukokortikoid-Therapie. Bei diesen Patienten kann die Calciumresorption vermindert sein. Diese Abnahmen sind gewöhnlich gering und asymptomatisch. In seltenen Fällen wurde jedoch von einer symptomatischen Hypokalzämie berichtet, die gelegentlich schwer war und häufig bei Patienten mit prädisponierenden Erkrankungen auftrat (z. B. Hypoparathyroidismus, Vitamin-D-Mangel und Calciummalabsorption).

Eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D muss bei Patienten unter einer Glukokortikoidtherapie unbedingt sichergestellt werden.

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 Femurcondylen. 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.

Osteonekrosen im Kieferbereich

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.

Während der Behandlung sollten diese Patienten kieferchirurgische Eingriffe so weit 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.

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.

Muskuloskelettale Schmerzen

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 Abschnitt 4.8). 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 Arzneimittel oder einem anderen Bisphosphonat wieder aufgenommen wurde.



Hautreaktionen

In Beobachtungen nach Markteinführung wurde selten über schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermaler Nekrolyse berichtet.

Alendron-HEXAL enthält Lactose und Natrium

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Alendron-HEXAL nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium 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), Calciumpräparate, Antazida und einige orale Arzneimittel die Resorption von Alendronat beeinträchtigen. Die Patienten müssen daher nach der Einnahme von Alendronat mindestens 30 Minuten warten, bis sie andere orale Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Andere klinisch signifikante Alendronat-Wechselwirkungen sind nicht zu erwarten. In klinischen Studien erhielt eine Reihe von Patientinnen zusammen mit Alendronat Östrogen (intravaginal, transdermal oder oral). Mit der kombinierten Anwendung in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse wurden bei diesen Patientinnen nicht beobachtet.

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

Spezifische Interaktionsstudien wurden mit Alendronat nicht durchgeführt. Es wurde aber in klinischen Studien zusammen mit einer Vielzahl anderer häufig verschriebener Arzneimittel verwendet, ohne dass klinisch relevante Wechselwirkungen auftraten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine bzw. nur wenige Daten zur Anwendung von Alendronat bei schwangeren Frauen vor. In Tierstudien zeigte sich eine Reproduktionstoxizität. Alendronat sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Alendronat, das an trächtige Ratten verabreicht wurde, verursachte Dystokie, die mit einer Hypokalzämie in Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alendronat bzw. dessen Metaboliten beim Menschen in die

Muttermilch übergehen. Eine Gefährdung des Neugeborenen/Säuglings kann nicht ausgeschlossen werden. Alendronat sollte nicht während der Stillzeit eingenommen werden.

Fertilität

Bisphosphonate werden in die Knochenmatrix eingebaut, aus der sie dann allmählich über einen Zeitraum von Jahren freigesetzt werden. Die Menge an Bisphosphonat, die beim Erwachsenen in die Knochen eingebaut wird, und damit die Menge, die für die Freisetzung zurück in den systemischen Kreislauf zur Verfügung steht, hängt direkt von der Dosis und Dauer der Bisphosphonat-Anwendung ab (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten zur Gefährdung des Feten beim Menschen vor. Allerdings besteht theoretisch ein Risiko für eine fetale Schädigung, insbesondere des Skelettsystems, wenn eine Frau nach Beendigung einer Bisphosphonat-Therapie schwanger wird. Der Einfluss von verschiedenen Faktoren, wie z. B. des Zeitraums zwischen Therapieende und Empfängnis, der Anwendung eines bestimmten 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

Alendronat hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Jedoch wurden bestimmte Nebenwirkungen unter Alendronat berichtet, welche die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen einiger Patienten beeinträchtigen können. Die Reaktion auf Alendronat kann individuell verschieden ausfallen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

In zwei Drei-Jahres-Studien mit fast identischem Design bei postmenopausalen Frauen (Alendronat 10 mg: n = 196; Placebo: n = 397) waren das generelle Verträglichkeitsprofil für 10 mg Alendronat täglich und Placebo vergleichbar.

Tabelle 1

	Ein-Jahres-Studie		Drei-Jahres-Studien	
	Alendronat einmal wöchentlich 70 mg (n=519) %	Alendronat 10 mg täglich (n=370) %	Alendronat 10 mg täglich (n=196) %	Placebo (n=397) %
Gastrointestinal				
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
Bewegungsapparat				
Schmerzen am Bewegungsapparat (Knochen, Muskeln oder Gelenke)	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkrämpfe	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurologisch				
Kopfschmerzen	0,4	0,3	2,6	1,5



Im Folgenden sind die von den Prüfarzten als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit dem Arzneimittel in Kausalzusammenhang stehend bewerteten Nebenwirkungen aufgeführt, die entweder

- in der **Ein-Jahres-Studie** bei $\geq 1\%$ der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftraten, oder
- in den **Drei-Jahres-Studien** bei $\geq 1\%$ der Patienten auftraten, die mit 10 mg Alendronat täglich behandelt wurden und bei denen die Inzidenz dieser Nebenwirkungen höher war als unter Placebo.

siehe Tabelle 1

Die folgenden Nebenwirkungen wurden ebenfalls in klinischen Studien und/oder nach der 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 ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
 Sehr selten ($< 1/10.000$)
 Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten:

- symptomatische Hypokalzämie, im Allgemeinen mit entsprechenden prädisponierenden Faktoren¹

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:

- Kopfschmerzen
- Schwindel²

Gelegentlich:

- Dysgeusie²

Augenerkrankungen

Gelegentlich:

- Entzündungen des Auges (Uveitis, Skleritis, Episkleritis)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig:

- Vertigo²

Sehr selten:

- Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:

- Bauchschmerzen
- Dyspepsie
- Obstipation
- Diarrhö
- Flatulenz

- Ösophagusulkus³
- Dysphagie³
- aufgetriebenes Abdomen
- saures Aufstoßen

Gelegentlich:

- Übelkeit
- Erbrechen
- Gastritis
- Ösophagitis³
- Ösophaguserosionen³
- Meläna²

Selten:

- Ösophagusstriktur³
- oropharyngeale Ulzeration³
- Perforationen, Ulzera und Blutungen (PUBs) im oberen Gastrointestinaltrakt¹

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:

- Alopezie²
- Pruritus²

Gelegentlich:

- Hautausschlag
- Erythem

Selten:

- Hautausschlag mit Photosensitivität
- schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermaler Nekrolyse⁴

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig:

- muskuloskeletale (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-) Schmerzen, manchmal auch stark^{1,2}

Häufig:

- Gelenkschwellungen²

Selten:

- Osteonekrose des Kiefers^{1,4}
- atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)⁵

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:

- Asthenie²
- peripheres Ödem²

Gelegentlich:

- vorübergehende Symptome wie bei einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und in seltenen Fällen Fieber) meist bei Einleitung der Behandlung²

¹ siehe Abschnitt 4.4

² Die Häufigkeit in klinischen Studien war in der Wirkstoff- und Placebo-Gruppe ähnlich.

³ siehe Abschnitte 4.2 und 4.4

⁴ Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung beobachtet. Die Häufigkeit „Selten“ wurde auf Grundlage relevanter klinischer Studien geschätzt.

⁵ 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

Symptome

Bei einer oralen Überdosierung können Hypokalzämie, Hypophosphatämie und Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt wie Magenverstimmung, Sodbrennen, Ösophagitis, Gastritis oder Ulkus auftreten.

Behandlung

Spezifische Informationen im Hinblick auf eine Überdosierung mit 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 Knochenkrankungen, Bisphosphonate
 ATC-Code: M05B A04

Der arzneilich wirksame Bestandteil in Alendron-HEXAL, Natriumalendronat (Ph.Eur.), ist ein Bisphosphonat, das die osteoklastische Knochenresorption ohne direkten Effekt auf die Knochenbildung hemmt. Präklinische Studien wiesen nach, dass sich Alendronat vorzugsweise an Stellen mit aktiver Resorption konzentriert. Die Osteoklastenaktivität wird gehemmt, während die Bildung und Bindung der Osteoklasten nicht beeinträchtigt wird. Unter der Behandlung mit Alendronat gebildeter Knochen ist von normaler Qualität.

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Osteoporose wird definiert als Knochenmineraldichte (BMD) an Wirbelsäule oder Hüfte, die 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert für eine normale, gesunde Bevölkerung



liegt, oder als vorliegende pathologische Fraktur unabhängig von der Knochenmineraldichte.

Die therapeutische Gleichwertigkeit von Alendronat einmal wöchentlich 70 mg Tabletten (n = 519) und Alendronat 10 mg täglich (n = 370) wurde in einer einjährigen Multizenterstudie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose gezeigt. Die Anstiege über die Ausgangswerte der BMD an der Lendenwirbelsäule betragen nach einem Jahr im Mittel 5,1 % (95 %-Konfidenzintervall: 4,8, 5,4 %) in der Gruppe mit 70 mg einmal wöchentlich und 5,4 % (95 %-Konfidenzintervall: 5,0, 5,8 %) in der Gruppe mit 10 mg einmal täglich. Die mittleren BMD-Zunahmen betragen 2,3 % bzw. 2,9 % am Femurhals und 2,9 % bzw. 3,1 % an der gesamten Hüfte für mit der 70-mg-Tablette bzw. die mit 10 mg täglich behandelten Patientengruppen. Die zwei Behandlungsgruppen waren auch hinsichtlich der BMD-Zunahmen an anderen Skelettstellen vergleichbar.

Die Wirkungen von Alendronat auf die BMD und die Frakturinzidenz bei postmenopausalen Frauen wurden in zwei ersten Wirksamkeitsstudien mit identischem Design (n = 994) und im Fracture Intervention Trial (FIT: n = 6.459) untersucht.

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

Die FIT-Studie umfasste zwei placebokontrollierte Studien mit täglicher Einnahme von Alendronat (5 mg täglich für 2 Jahre und danach 10 mg täglich für 1 oder 2 weitere Jahre).

- FIT 1: Drei-Jahres-Studie bei 2.027 Patientinnen mit mindestens einer vorbestehenden Wirbelfraktur (Kompressionsfraktur). In dieser Studie senkte die tägliche Behandlung mit Alendronat die Inzidenz von ≥ 1 neuen Wirbelfrakturen um 47 % (Alendronat 7,9 % versus Placebo 15,0 %). Zudem wurde eine statistisch signifikante Abnahme der Inzidenz von Hüftfrakturen festgestellt (1,1 % versus 2,2 %, Abnahme um 51 %).
- FIT 2: Vier-Jahres-Studie bei 4.432 Patientinnen mit geringer Knochenmasse,

aber ohne vorbestehende Wirbelfraktur. In dieser Studie wurde in einer Analyse der Subgruppe der osteoporotischen Frauen (37 % der Gesamtpopulation, die die oben angegebene Definition der Osteoporose erfüllten) ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von Hüftfrakturen (Alendronat 1,0 % versus Placebo 2,2 %, Abnahme um 56 %) und in der Inzidenz von ≥ 1 Wirbelfrakturen (2,9 % versus 5,8 %, Abnahme um 50 %) festgestellt.

Osteoporose bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko

Die Wirksamkeit von 1-mal täglich 10 mg Alendronat bei Männern (31-87 Jahre, mittleres Alter 63 Jahre, n = 241) mit Osteoporose wurde in einer Zwei-Jahres-Studie evaluiert. Nach zwei Behandlungsjahren mit Alendronat 10 mg pro Tag nahm die BMD gegenüber Placebo im Durchschnitt um 5,3 % in der Wirbelsäule, um 2,6 % im Femurhals, um 3,1 % im Trochanter und um 1,6 % im Gesamtskelett zu ($p < 0,001$ für alle Messpunkte). Der Effekt von Alendronat auf die BMD war unabhängig von Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Gonadenfunktion, BMD-Ausgangswert oder anfänglichem Knochen turnover. Die Inzidenz neuer Wirbelfrakturen wurde als Sicherheitsvariable evaluiert. In einer retrospektiven Analyse (mittels quantitativer Radiographie bestimmt) wurde bei den mit Alendronat behandelten Patienten eine einzige neue Fraktur (0,8 %) festgestellt, unter Placebo dagegen 6 neue Frakturen (7,1 %) ($p = 0,017$). Die Körpergröße hatte nach der Behandlung mit Alendronat weniger stark abgenommen als unter Placebo (-0,6 mm beziehungsweise -2,4 mm, $p = 0,02$). Ein Effekt auf nicht-vertebrale Frakturen wurde nicht festgestellt.

Glukokortikoid-induzierte Osteoporose

Bei einer Langzeitsteroidtherapie kommt es häufig zur Entwicklung einer von Frakturen begleiteten Osteoporose. Diese tritt sowohl bei Männern als auch bei Frauen aller Altersstufen auf. Die Wirksamkeit von 1-mal täglich 10 mg und 5 mg Alendronat bei mit Steroiden behandelten Männern und Frauen (mindestens 7,5 mg pro Tag Prednison oder Äquivalent, mediane Dosis 10 mg pro Tag) wurde in zwei Ein-Jahres-Studien mit praktisch identischem Design nachgewiesen. An diesen Studien nahmen insgesamt 560 Patienten im Alter von 17-83 Jahren teil. Die Patienten erhielten ergänzend Calcium und Vitamin D. Im Vergleich zu Placebo nahm die BMD bei den mit 1-mal täglich 5 mg Alendronat behandelten Patienten in der Wirbelsäule (2,41 %), im Femurhals (2,19 %) und im Trochanter (1,65 %) signifikant zu. Der Anstieg der BMD war unter 1-mal täglich 10 mg Alendronat bei allen Patienten

gleich wie unter 1-mal täglich 5 mg Alendronat, mit Ausnahme der nicht mit Östrogen behandelten postmenopausalen Frauen. Bei diesen Frauen nahm die BMD (im Vergleich zu Placebo) unter 1-mal täglich 10 mg Alendronat stärker zu als unter 1-mal täglich 5 mg Alendronat: Wirbelsäule (4,11 % versus 1,56 %) und Trochanter (2,84 % versus 1,67 %). Eine präventive Wirkung gegen Frakturen durch die Zunahme der Knochenmineraldichte mit 10 mg oder 5 mg Alendronat wurde bei steroidinduzierter Osteoporose nicht nachgewiesen.

In einer Dosierung von 10 mg und 5 mg war Alendronat unabhängig von der Dosis oder Dauer der Steroidtherapie wirksam. Zudem war die Wirksamkeit von 10 mg und 5 mg Alendronat unabhängig von Alter (< 65 Jahre gegenüber ≥ 65 Jahre), Geschlecht, BMD-Ausgangswert, anfänglichem Knochen turnover und Begleittherapien mit einer Reihe häufiger Arzneimittel. Bei den Patienten, die Alendronat in Dosen bis zu 10 mg täglich erhielten und bei denen nach einem Jahr eine Biopsie durchgeführt wurde, wurden keine Anzeichen für eine Störung der Knochenmineralisation festgestellt.

Laborwerte

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

Kinder und Jugendliche

Natriumalendronat wurde bei einer geringen Anzahl von Patienten unter 18 Jahren mit Osteogenesis imperfecta untersucht. Die Ergebnisse sind nicht ausreichend, um eine Anwendung von Natriumalendronat bei Kindern und Jugendlichen mit Osteogenesis imperfecta zu befürworten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bezogen auf eine intravenöse Referenzdosis betrug die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Alendronat bei Frauen 0,64 % für Dosen von 5-70 mg nach Nahrungskarenz über Nacht und 2 Stunden vor Aufnahme eines standardisierten Frühstücks. Die Bioverfügbarkeit nahm auf etwa 0,46 % und 0,39 % ab, wenn Alendronat 1 Stunde oder 1/2 Stunde vor einem standardisierten Frühstück eingenommen wurde.



In Osteoporosestudien war Alendronat wirksam, wenn es mindestens 30 Minuten vor dem ersten Essen oder Getränk am Tag eingenommen wurde. Die Bioverfügbarkeit war minimal, wenn Alendronat zusammen mit einem standardisierten Frühstück oder bis zu 2 Stunden danach eingenommen wurde. Die Einnahme von Alendronat zusammen mit Kaffee oder Orangensaft reduzierte die Bioverfügbarkeit um etwa 60 %. Bei Gesunden führte orales Prednisolon (3-mal täglich 20 mg für 5 Tage) zu keiner klinisch bedeutsamen Änderung der oralen Bioverfügbarkeit von Alendronat (mittlere Zunahme um 20-44 %).

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 des Wirkstoffes nach therapeutischen oralen Dosen sind für einen analytischen Nachweis zu niedrig (< 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 von 72 Stunden im Urin ausgeschieden. In den Fäzes wurde nur wenig oder keine Radioaktivität wiedergefunden. Nach einer intravenösen Einzeldosis von 10 mg betrug die renale Clearance von Alendronat 71 ml/min und die systemische Clearance lag nicht über 200 ml/min. Die Plasmakonzentrationen fielen nach intravenöser Verabreichung innerhalb von 6 Stunden um über 95 % ab. Die terminale Halbwertszeit beim Menschen wird wegen der Freisetzung von Alendronat aus dem Skelett auf über 10 Jahre geschätzt. Da Alendronat bei Ratten nicht durch die sauren oder 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 zeigen, dass der nicht im Knochen abgelagerte Anteil des Wirkstoffes schnell im Urin ausgeschieden wird. Nach chronischer Verabreichung kumulativer intravenöser Dosen bis zu 35 mg/kg

wurde bei Tieren kein Hinweis auf eine Sättigung der Aufnahme in den Knochen gefunden. Auch wenn dazu keine klinischen Informationen vorliegen, ist die Elimination von Alendronat wie bei Tieren bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wahrscheinlich reduziert. Deshalb ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wahrscheinlich eine etwas stärkere Kumulation von Alendronat im Knochen zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten zur allgemeinen Toxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien an trächtigen Ratten zeigten, dass die Behandlung mit Alendronat mit einer durch eine Hypokalzämie bedingten Dystokie bei der Niederkunft einherging. In Studien, in denen Ratten hohe Dosen erhielten, war eine unvollständige Knochenbildung bei den Feten häufiger. Die Relevanz dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- mikrokristalline Cellulose
- Croscarmellose-Natrium
- Lactose-Monohydrat
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in Triplex-Bliester (PVC/PE/PVDC/AL) verpackt, die sich in einem Umkarton befinden.

Packungsgrößen:

14, 28, 56, 112 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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

62701.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
22. August 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

21. Juni 2010

10. STAND DER INFORMATION

April 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig