

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Alendronsäure STADA® 10 mg Tabletten
Alendronsäure STADA® 70 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**Alendronsäure STADA® 10 mg**

1 Tablette enthält 10 mg Alendronsäure als Natriumalendronat $\times 3 \text{ H}_2\text{O}$.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Tablette enthält 103,95 mg Lactose-Monohydrat.

Alendronsäure STADA® 70 mg

1 Tablette enthält 70 mg Alendronsäure als Natriumalendronat $\times 3 \text{ H}_2\text{O}$.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Tablette enthält 142,64 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Alendronsäure STADA® 10 mg

Weiß bis fast weiß, oblonge Tablette.

Alendronsäure STADA® 70 mg

Weiß bis fast weiß, ovale Tablette.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

- Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Alendronat reduziert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen.

Zusätzlich für Alendronsäure STADA® 10 mg

- Behandlung der Osteoporose bei Männern mit einem erhöhten Frakturrisiko. Ein Effekt auf vertebrale, aber nicht auf nicht-vertebrale Frakturen wurde festgestellt
- Prävention der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung****Postmenopausale Osteoporose****Alendronsäure STADA® 10 mg**

Die empfohlene Dosierung beträgt 1-mal täglich 1 Tablette zu 10 mg.

Alendronsäure STADA® 70 mg

Die empfohlene Dosierung beträgt 1-mal wöchentlich 1 Tablette zu 70 mg.

Osteoporose bei Männern mit einem erhöhten Frakturrisiko

Die empfohlene Dosierung beträgt 1-mal täglich 1 Tablette zu 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 Fachinformation für Präparate, die 5 mg Alendronat enthalten.

Alendronsäure STADA® 70 mg wurde nicht in der Behandlung der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose untersucht.

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

Besondere PatientengruppenKinder 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).

Ältere Patienten

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

Patienten mit Niereninsuffizienz

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.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht notwendig.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Um eine ausreichende Resorption von Alendronat sicher zu stellen:

Alendronsäure STADA® muss auf nüchternen Magen mindestens 30 Minuten vor der ersten Einnahme des Tages von Nahrung, Getränken oder anderen Arzneimitteln und darf nur mit Leitungswasser eingenommen werden. Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrungsmittel und manche Arzneimittel können wahrscheinlich die Resorption von Alendronat beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5).

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

- Die Tabletten sollen nur morgens nach dem Aufstehen mit einem ganzen Glas Wasser (mindestens 200 ml) eingenommen werden.
- Die Tabletten sind unzerkaut zu schlucken. Die Patienten sollen die Tabletten wegen des Risikos einer oropharyngealen Ulzeration weder zerbrechen, zerkaugen noch im Mund zergehen lassen.
- Die Patienten sollen sich erst nach der ersten Mahlzeit des Tages hinlegen, die frühestens 30 Minuten nach der Tabletteneinnahme eingenommen werden darf.
- Die Patienten sollen sich mindestens 30 Minuten nach Einnahme von Alendronsäure STADA® nicht hinlegen.

- Alendronsäure STADA® 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, andere Bisphosphonate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Anomalien des Ösophagus und andere Faktoren, die die Ösophagusentleerung verzögern, wie Strikturen oder Achalasie,
- Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten zu stehen oder aufrecht zu sitzen,
- Hypokalzämie.

Siehe auch Abschnitt 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alendronat kann lokale Reizungen der Schleimhäute im oberen Gastrointestinaltrakt verursachen. Wegen des Risikos einer Verschlechterung der Grundkrankheit ist bei der Anwendung von Alendronat bei Patienten mit aktiven Erkrankungen im oberen Gastrointestinaltrakt wie Dysphagie, Ösophaguserkrankung, Gastritis, Duodenitis, Ulzera oder mit einer kürzlichen (im letzten Jahr) schweren gastrointestinalen Erkrankung wie peptischem Ulcus, aktiver gastrointestinaler Blutung oder einer Operation des oberen Gastrointestinaltrakts – außer Pylorusplastik – 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.

Ösophageale Reaktionen (teilweise schwer und eine stationäre Behandlung erfordernd) wie Ösophagitis, Ösophagusulzera oder Ösophaguserosionen, in seltenen Fällen gefolgt von einer Ösophagusstriktur, wurden bei mit Alendronat behandelten Patienten berichtet. Ärzte sollten daher aufmerksam auf alle Anzeichen oder Symptome achten, die auf eine mögliche Reaktion am Ösophagus hinweisen. 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, die Alendronat nicht korrekt einnehmen und/oder nach Auftreten von Symptomen einer Ösophagusreizung weiter nehmen. 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 seltene (Post-Marketing-)Berichte

von Magen- und Duodenalulzera angegeben, von denen einige schwer waren und mit Komplikationen einhergingen. Ein Kausalzusammenhang kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8).

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, 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 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, 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 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 oder einem anderen Bisphosphonat wieder aufgenommen wurde.

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leisten-schmerzen 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 Leisten-schmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Nach Markteinführung gab es selten Berichte von schwerwiegenden Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Toxische epidermale Nekrolyse.

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

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

Eine Hypokalzämie muss vor Einleitung der Behandlung mit Alendronat korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.3). Andere Störungen, die den Mineralstoffwechsel betreffen (wie Vitamin-D-Mangel und Hypoparathyreoidismus) sollten ebenfalls vor Beginn einer Behandlung mit Alendronat effektiv behandelt

werden. Bei Patienten mit solchen Störungen 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 Glukokortikoiden, bei denen die Calciumresorption vermindert sein kann. Diese Abnahmen sind gewöhnlich gering und asymptomatisch. In seltenen Fällen wurde jedoch eine symptomatische Hypokalzämie angegeben, die gelegentlich schwer war und häufig bei Patienten mit prädisponierenden Erkrankungen auftrat (z.B. Hypoparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel und Calciummalabsorption). Eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D muss daher bei Patienten unter einer Glukokortikoidtherapie unbedingt sichergestellt werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Alendronsäure STADA® nicht einnehmen.

Zusätzlich für Alendronsäure STADA® 70 mg

Die Patienten sollten angewiesen werden, dass sie beim Versäumnis der Einnahme der wöchentlichen Dosis Alendronsäure STADA® 70 mg die Tablette am nächsten Morgen einnehmen sollen, nachdem sie ihr Versäumnis bemerkt haben. Sie dürfen nicht zwei Tabletten am selben Tag einnehmen, sondern die Einnahme von einer Tablette pro Woche planmäßig am dafür vorgesehenen Wochentag weiterführen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

Spezifische Interaktionsstudien wurden mit Alendronat nicht durchgeführt. Es wurde aber in klinischen Studien zusammen mit einer Reihe anderer häufig verordneter Medikamente verwendet, ohne dass klinisch ungünstige Wechselwirkungen auftraten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**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).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alendronat beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Alendronat soll von stillenden Frauen nicht angewendet 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 Alendronsäure berichtet, welche die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen einiger Patienten beeinträchtigen können. Die Reaktion auf Alendronsäure kann individuell verschieden ausfallen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

In einer 1-Jahres-Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose waren die globalen Sicherheitsprofile für Alendronat 1-mal wöchentlich 70 mg (n = 519) und Alendronat 10 mg/Tag (n = 370) vergleichbar.

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

Im Folgenden sind die von den Prüfern als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit dem Medikament in Kausalzusammenhang stehenden Nebenwirkungen aufgeführt, die entweder

- in der 1-Jahres-Studie bei $\geq 1\%$ der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftraten, oder
- in den 3-Jahres-Studien bei $\geq 1\%$ der Patienten auftraten, die mit 10 mg/Tag Alendronat behandelt wurden und bei denen die Inzidenz dieser Nebenwirkungen höher war als unter Placebo.

Siehe Tabelle

Die folgenden Nebenwirkungen wurden ebenfalls in klinischen Studien und/oder nach der Markteinführung beobachtet. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf

	1-Jahres-Studie		3-Jahres-Studien	
	Alendronat 1-mal wöchentlich 70 mg (n = 519) %	Alendronat 10 mg/Tag (n = 370) %	Alendronat 10 mg/Tag (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

Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Symptomatische Hypokalzämie oft im Zusammenhang mit prädisponierenden Faktoren[§].

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel[†].

Gelegentlich: Dysgeusie[†].

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Augenentzündung (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, Obstipation, Diarrhö, Flatulenz, Ösophagusulkus*, Dysphagie*, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen.

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

Selten: Ösophagusstriktur*, oropharyngeale Ulzeration*, PUBs im oberen Gastrointestinaltrakt [Perforation, Ulzera, Blutungen][§].

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Alopezie[†], Pruritus[†].

Gelegentlich: Hautausschlag, Erythem.

Selten: Ausschlag mit Photosensitivität, schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse[†].

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Schmerzen am Bewegungsapparat (Knochen, Muskel oder Gelenk), die manchmal stark sind[§].

Häufig: Gelenkschwellung[†].

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 wie bei einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und in seltenen Fällen Fieber), typischerweise im Zusammenhang mit dem Beginn der Behandlung[†].

[§] Siehe Abschnitt 4.4.

[†] Die Häufigkeit in klinischen Studien war in Verum- und Placebogruppe ähnlich.

* Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

[†] Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung beobachtet. Die Häufigkeit „selten“ wurde auf Grundlage relevanter klinischer Studien geschätzt.

[‡] Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche 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

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

Spezifische Informationen zur Behandlung einer 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 Knochenerkrankungen, Bisphosphonate
ATC-Code: M05BA04

Wirkmechanismus

Der arzneilich wirksame Bestandteil in diesem Arzneimittel, Natriumalendronat-Trihydrat, 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Die Osteoporose wird definiert als Knochenmineraldichte (BMD) an Wirbelsäule oder Hüfte, die 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert für eine normale, gesunde Bevölkerung liegt, oder als frühere pathologische Fraktur unabhängig von der Knochenmineraldichte.

Die therapeutische Gleichwertigkeit von Alendronat 1-mal wöchentlich (n=519) und Alendronat 10 mg täglich (n=370) wurde in einer 1-jährigen Multizenterstudie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose gezeigt. Die mittleren Anstiege der BMD der Lendenwirbelsäule betrugen 5,1% (95%-Konfidenzintervall 4,8–5,4%) der Ausgangswerte in der Gruppe, die 70 mg Alendronat 1-mal wöchentlich erhielt und 5,4% (95%-Konfidenzintervall 5,0–5,8%) der Ausgangswerte in der Gruppe, die 10 mg Alendronat 1-mal täglich erhielt. Die mittleren Anstiege der BMD in der Gruppe, die 70 mg Alendronat 1-mal wöchentlich erhielt und in der

Gruppe, die 10 mg Alendronat 1-mal täglich erhielt, betrugen 2,3% bzw. 2,9% im Femurhals und 2,9% bzw. 3,1% in der Hüfte. Die beiden Behandlungsgruppen waren auch in Hinblick auf die gestiegene Knochendichte in anderen Teilen des Skeletts 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 in der *Fracture Intervention Trial* (FIT: n=6459) untersucht.

In den ersten Wirksamkeitsstudien stieg die BMD unter 10 mg Alendronat täglich gegenüber Placebo nach drei Jahren um 8,8%, 5,9% und 7,8% in Wirbelsäule, Femurhals beziehungsweise 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% vs 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 Placebo-kontrollierte 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 2027 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% vs Placebo 15,0%). Zudem wurde eine statistisch signifikante Abnahme der Inzidenz von Hüftfrakturen festgestellt (1,1% vs 2,2%, Abnahme um 51%).
- FIT 2: Vier-Jahres-Studie bei 4432 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% vs Placebo 2,2%, Abnahme um 56%) und in der Inzidenz von ≥ 1 Wirbelfrakturen (2,9% vs 5,8%, Abnahme um 50%) festgestellt.

Osteoporose bei Männern mit einem erhöhten 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/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 Knochenumsatz. 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 und 5 mg Alendronat bei mit Steroiden behandelten Männern und Frauen (mindestens 7,5 mg/Tag Prednison oder Äquivalent, mediane Dosis 10 mg/Tag) wurde in 2 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% vs 1,56%) und Trochanter (2,84% vs 1,67%). Eine präventive Wirkung gegen Frakturen durch die Zunahme der Knochenmineraldichte mit 10 oder 5 mg Alendronat wurde bei steroid-induzierter Osteoporose nicht nachgewiesen.

In einer Dosierung von 10 und 5 mg war Alendronat unabhängig von der Dosis oder Dauer der Steroidtherapie wirksam. Zudem war die Wirksamkeit von 10 und 5 mg Alendronat unabhängig von Alter (<65 Jahre gegenüber ≥ 65 Jahre), Geschlecht, BMD-Ausgangswert, anfänglichem Knochenumsatz oder Begleittherapien mit einer Reihe häufiger Medikamente. 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.

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 von 5 bis 70 mg nach Nahrungskarenz über

Nacht und zwei Stunden nach Aufnahme eines standardisierten Frühstücks. Die Bioverfügbarkeit nahm auf etwa 0,46% und 0,39% ab, wenn Alendronat eine Stunde oder eine halbe Stunde vor einem standardisierten Frühstück verabreicht wurde.

In Osteoporosestudien war Alendronat wirksam, wenn es mindestens 30 Minuten vor dem ersten Essen oder Getränk am Tag verabreicht wurde. Die Bioverfügbarkeit war minimal, wenn Alendronat zusammen mit einem standardisierten Frühstück oder bis zu zwei 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 der Substanz nach therapeutischen oralen Dosen sind für einen analytischen Nachweis zu niedrig (<5 ng/ml). Die Proteinbindung in Humanplasma beträgt etwa 78%.

Metabolismus

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 Faeces 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 zehn 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 Medikamente über diese Systeme nicht beeinflusst.

Merkmale bei Patienten

Präklinische Studien zeigen, dass der nicht im Knochen abgelagerte Anteil der Substanz 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 Pa-

tienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wahrscheinlich eine etwas stärkere Kumulation von Alendronat im Knochen zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur allgemeinen Toxizität, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Risiken für den Menschen erkennen. Studien an weiblichen Ratten zeigten, dass die Behandlung mit Alendronat während der Schwangerschaft 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

4 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-Blister (PVC/PE/PVDC/AL) verpackt.

Alendronsäure STADA® 10 mg

Originalpackung mit 14 und 112 Tabletten.

Alendronsäure STADA® 70 mg

Originalpackung mit 4 und 12 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPharm GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-259
Internet: www.stada.de

8. Zulassungsnummern

62695.00.00

62695.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
22.08.2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
03.12.2009

10. Stand der Information

Mai 2019

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin