

**ANHANG I**

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE, ART DER  
ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS,  
DES ANTRAGSTELLERS, DES INHABERS DER GENEHMIGUNG FÜR DAS  
INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen&gt;</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt (Konzentration)</u>
Schweden	HEXAL A/S Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Denmark		Alendronat HEXAL	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	10 mg pro Tablette
Belgien		HEXAL A/S Kanalholmen 8-12, 10mg tabletten 2650 Hvidovre, Denmark	Alendronate Sandoz	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	10 mg pro Tablette
Dänemark		HEXAL A/S Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Denmark	Alendonicht	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	10 mg pro Tablette
Griechenland		HEXAL A/S Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Denmark	Forosa	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen	10 mg pro Tablette

## **ANHANG II**

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA  
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES  
ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

## **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN**

### **KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON ALENDRONAT HEXAL UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (siehe Anhang I)**

Der arzneilich wirksame Bestandteil in Alendronat HEXAL 10 mg Tabletten, Alendronsäure als Natriumalendronat-Trihydrat, ist ein Bisphosphonat, das die osteoklastische Knochenresorption hemmt, ohne eine direkte Wirkung auf die Knochenbildung auszuüben.

Osteoporose wird definiert als eine Knochenmineraldichte (BMD: Bone mineral density) von Wirbelsäule oder Hüfte, die 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert für eine normale, junge Bevölkerung liegt, bzw. - ungeachtet der Knochenmineraldichte - als bereits erlittene Fragilitätsfraktur.

Der Antragsteller wurde aufgefordert, die breit gefasste Indikation „Behandlung von Osteoporose bei Männern“ für Alendronat HEXAL näher zu rechtfertigen.

Der Antragsteller legte eine umfangreiche Literaturübersicht zur Behandlung von Osteoporose bei Männern vor.

Die Studien wiesen darauf hin, dass die Einnahme von täglich 10 mg Alendronat die Knochendichte im Wirbelbereich und in anderen Knochen bei Männern mit primärer Osteoporose verbessern konnte. In zwei Studien von Orwell und Ringe wurde nachgewiesen, dass im Vergleich zu Placebo oder Alfacalcidol bei einer Behandlung mit Alendronat die Inzidenz von Wirbelfrakturen bei Männern mit Osteoporose verringert wurde. Eine Wirkung auf nichtvertebrale Frakturen wurde an dieser Population jedoch nicht bewiesen.

### **BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

In Erwägung nachstehender Gründe –

- Die vom Antragsteller vorgelegte Literatur erbringt den Nachweis, dass die Einnahme von täglich 10 mg Alendronat die Knochendichte im Wirbelbereich und in anderen Knochen bei Männern mit primärer Osteoporose verbessern konnte.
- Eine Wirkung auf nichtvertebrale Frakturen wurde an dieser Population jedoch nicht bewiesen.

hat der CHMP die folgende Indikation empfohlen, die der Leitlinie zur Beurteilung von Arzneimitteln für die Behandlung primärer Osteoporose (CHMP/EWP/552/95 Rev.2) entspricht:

„Behandlung von Osteoporose bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko. Eine Verringerung der Inzidenz von vertebrale, jedoch nicht von nichtvertebrale Frakturen wurde nachgewiesen.“

Zusätzlich wurden weitere Änderungen an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage, die nichts mit dem Ergebnis des Befassungsverfahrens zu tun haben, gemäß der Leitlinie über die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Leitlinie über Hilfsstoffe und den neuesten Vorlagen der Arbeitsgruppe Qualitätskontrolle von Dokumenten (QRD) vorgenommen.

Der CHMP hat die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage des Referenzmitgliedstaates für Alendronat HEXAL 10-mg-Tabletten und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I) empfohlen.

**ANHANG III**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,  
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Alendronate HEXAL und zugehörige Namen (siehe Annex I) 10 mg Tabletten

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Tablette enthält 10 mg Alendronsäure (als Natriumalendronat x 3 H<sub>2</sub>O).

Sonstiger Bestandteil: 103.95 mg Laktose pro Tablette

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

Weisse bis gebrochen weiße, kapselförmige 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.

Prävention der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose (siehe Abschnitt 5.1)

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Zum Einnehmen

*Postmenopausale Osteoporose*

Die empfohlene Dosierung beträgt einmal täglich 10 mg.

*Osteoporose bei Männern*

Die empfohlene Dosierung beträgt einmal täglich 10 mg.

*Glukokortikoid-induzierte Osteoporose*

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

*Hinweise, um eine ausreichende Resorption von Alendronat zu gewährleisten*

Alendronate 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)*

- Alendronate HEXAL soll nur morgens nach dem ersten Aufstehen mit einem ganzen Glas Wasser (mindestens 200 ml) eingenommen werden.
- Alendronate HEXAL ist unzerkaut im Ganzen zu schlucken. Die Patienten sollen die Tabletten wegen des Risikos einer oropharyngealen Ulzeration weder zerkaufen, lutschen 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 Alendronate HEXAL sollen sich die Patienten nicht hinlegen.
- Alendronate HEXAL soll nicht vor dem Schlafengehen oder morgens vor dem Aufstehen eingenommen werden.

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

#### *Anwendung bei älteren 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.

#### *Anwendung bei eingeschränkter 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.

#### *Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht notwendig.

#### *Anwendung bei Kindern*

Alendronat HEXAL wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der 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.

Siehe auch unter Abschnitt 4.4.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Alendronat kann lokale Reizzonen 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 oder Ulzera sowie mit einer kürzlichen (im letzten Jahr) schweren gastrointestinalen Erkrankung wie Magenulkus, aktiver gastrointestinaler Blutung oder einer Operation im oberen Gastrointestinaltrakt außer Pylorusplastik Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.3).

Bei mit Alendronat behandelten Patienten wurden Nebenwirkungen am Ösophagus (teilweise schwer und eine stationäre Behandlung erfordernd) wie Ösophagitis, Ösophagusulzera oder Ösophaguserosionen, in seltenen Fällen gefolgt von einer Ösophagusstriktur, 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 verschlimmern dem 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 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 schwer waren und mit Komplikationen einhergingen. Ein Kausalzusammenhang kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8).

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, 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 Serumkalziumspiegel überwacht und auf Symptome einer Hypokalzämie geachtet werden.

Wegen der positiven Auswirkungen von Alendronat auf die Zunahme der Knochenmineralisation kann es zu Abnahmen von Serumkalzium und -phosphat kommen. 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. Hypoparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel und Kalziummalabsorption). Eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D muss daher bei Patienten unter einer Glukokortikoidtherapie unbedingt sichergestellt werden.

Bei Krebspatienten unter Behandlungsschemen mit vornehmlich intravenös verabreichten Bisphosphonaten wurde in Zusammenhang mit einer Zahnektomie und/oder einer lokalen Infektion (einschließlich Osteomyelitis) über eine Osteonekrose des Kiefers berichtet. Viele dieser Patienten erhielten auch eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Osteonekrose des Kiefers wurde auch bei Osteoporosepatienten unter oralen Bisphosphonaten berichtet.

Bei Patienten mit gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren (z. B. Krebs, Chemotherapie, Radiotherapie, Kortikosteroidtherapie, mangelhafte Mundhygiene) sollte vor Behandlungsbeginn mit Bisphosphonaten eine zahnärztliche Untersuchung mit entsprechenden prophylaktischen Maßnahmen in Erwägung gezogen werden.

Während der Behandlung sollten bei diesen Patienten invasive zahnärztliche Eingriffe möglichst vermieden werden. Bei Patienten, bei denen sich während der Therapie mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose des Kiefers entwickelt, kann sich durch eine zahnärztliche Operation der Zustand verschlechtern. Es sind keine Daten darüber verfügbar, ob ein Absetzen der Bisphosphonate bei Patienten, die sich zahnärztlichen Eingriffen unterziehen müssen, das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers vermindern könnte.

Der Behandlungsplan jedes einzelnen Patienten sollte sich an der klinischen Beurteilung des behandelnden Arztes basierend auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung orientieren.

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.

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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

Andere klinisch signifikante Arzneimittelwechselwirkungen 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.

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

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Über die Anwendung von Alendronat bei schwangeren Frauen liegen keine ausreichenden Daten vor. In Tierstudien wurden bei hohen Dosen Wirkungen auf die fetale Knochenbildung beobachtet. Bei trächtigen Ratten verursachte Alendronat eine durch eine Hypokalzämie bedingte Dystokie (siehe Abschnitt 5.3). Im Hinblick auf die Indikation sollte Alendronat während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Alendronat beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Im Hinblick auf die Indikation sollte Alendronat von stillenden Frauen nicht eingenommen werden.

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

Alendronat hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

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.

Im Folgenden sind die von den Prüfärzten als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit dem Arzneimittel in Kausalzusammenhang stehenden 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.

	<b>Alendronat 10 mg täglich (n=196) %</b>	<b>Placebo (n=397) %</b>
--	---	--------------------------

### Gastrointestinal

Bauchschmerzen	6,6	4,8
Dyspepsie	3,6	3,5
Saures Aufstoßen	2,0	4,3
Übelkeit	3,6	4,0
Aufgetriebenes Abdomen	1,0	0,8
Obstipation	3,1	1,8
Diarröh	3,1	1,8
Dysphagie	1,0	0,0
Flatulenz	2,6	0,5
Gastritis	0,5	1,3
Magenulkus	0,0	0,0
Ösophagusulkus	1,5	0,0

### Bewegungsapparat

Schmerzen am Bewegungsapparat (Knochen, Muskeln oder Gelenke)	4,1	2,5
Muskelkrämpfe	0,0	1,0

### Neurologisch

Kopfschmerzen	2,6	1,5
---------------	-----	-----

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

Sehr häufig: ≥ 1/10

Häufig: ≥ 1/100 - < 1/10

Gelegentlich: ≥ 1/1,000 - < 1/100

Selten: ≥ 1/10,000 - < 1/1,000

Sehr selten: < 1/10,000, nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Nervensystems

*Häufig* (≥ 1/100, < 1/10): Kopfschmerzen

Augenerkrankungen

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000): Uveitis, Skleritis, Episkleritis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Häufig* (≥ 1/100, < 1/10): Bauchschmerzen, Dyspepsie, Obstipation, Diarröh, Flatulenz, Ösophagusulzera\*, Dysphagie\*, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen

*Gelegentlich* (≥ 1/1000, < 1/100): Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis\*, Ösophaguserosionen\*, Meläna

*Selten* (≥ 1/10.000, < 1/1.000): Ösophagusstriktur\*, oropharyngeale Ulzeration\*, Perforationen, Ulzera und Blutungen (PUBs) im oberen Gastrointestinaltrakt; ein Kausalzusammenhang kann nicht ausgeschlossen werden

*Sehr selten, nicht bekannt*: Einzelfälle von Ösophagusperforationen wurden berichtet.

\*) Siehe Abschnitt 4.4 und 4.2

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

*Sehr selten (<1/10.000):* Einzelfälle schwerer Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrose wurden berichtet.

Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

*Häufig (≥ 1/100, < 1/10):* Schmerzen am Bewegungsapparat (Knochen, Muskeln oder Gelenke)

*Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000):* Starke muskuloskelettale (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-) Schmerzen (siehe Abschnitt 4.4)

*Unbekannte Häufigkeit:* Osteonekrose

Allgemeine Erkrankungen

*Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100):* Exanthem, Pruritus, Erythem

*Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000):* Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem. Vorübergehende Symptome wie bei einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und in seltenen Fällen Fieber) meist bei Einleitung der Behandlung. Hautausschlag mit Photosensitivität. Symptomatische Hypokalzämie, im Allgemeinen bei Patienten mit prädisponierenden Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurden folgende Reaktionen berichtet (Häufigkeit unbekannt):

Erkrankungen des Nervensystems:

Schwindel

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Vertigo

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Asthenie, peripheres Ödem.

Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Osteonekrose des Kiefers wurde bei Patienten berichtet, die mit Bisphosphonaten behandelt wurden. Die Mehrzahl dieser Berichte bezieht sich auf Krebspatienten, es wurde aber auch bei Osteoporosepatienten über solche Fälle berichtet. Eine Osteonekrose des Kiefers steht vornehmlich in Zusammenhang mit einer Zahnektomie und/oder einer lokalen Infektion (einschließlich Osteomyelitis). Weiterhin werden Krebs, Chemotherapie, Radiotherapie, Kortikosteroide und schlechte Mundhygiene als Risikofaktoren erachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Gelenkschwellungen.

*Laborwerte:*

In klinischen Studien wurden bei etwa 18 % beziehungsweise 10 % der mit 10 mg/Tag mit Alendronat behandelten Patienten versus 12 % beziehungsweise 3 % der Patienten unter Placebo asymptomatische, geringe und vorübergehende Abnahmen von Serumkalzium und -phosphat beobachtet. Abnahmen des Serumkalziums auf < 2,0 mmol/l und des Serumphosphats auf □ 0,65 mmol/l waren jedoch in beiden Gruppen etwa gleich häufig.

## 4.9 Überdosierung

Bei einer oralen Überdosierung können Hypokalzämie, Hypophosphatämie und Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt wie Magenverstimmung, Sodbrennen, Ösophagitis, Gastritis oder Ulkus auftreten. 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 Knochenerkrankungen,  
Bisphosphonate  
ATC-Code: M05B A04

Der arzneilich wirksame Bestandteil in Alendronate HEXAL, Natriumalendronat-Trihydrat, ist ein Bisphosphonat, das die osteoklastische Knochenresorption ohne direkten Effekt auf die Knochenbildung hemmt. Praktische 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*

**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 vorliegende pathologische Fraktur unabhängig von der Knochenmineraldichte.**

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:  $n = 6459$ ) 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 % 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 zwei Jahre und danach 10 mg täglich für ein oder zwei 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  $\geq 1$  neuen Wirbelfraktur 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 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 % versus Placebo 2,2 %, Abnahme um 56 %) und in der Inzidenz von  $\geq 1$  Wirbelfraktur (2,9 % versus 5,8 %, Abnahme um 50 %) festgestellt.

*Osteoporose bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko*

Die Wirksamkeit von einmal 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 Knochenturnover. 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 einmal täglich 10 mg 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 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 Kalzium und Vitamin D. Im Vergleich zu Placebo nahm die BMD bei den mit einmal 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 einmal täglich 10 mg Alendronat bei allen Patienten gleich wie unter einmal täglich 5 mg Alendronat, mit Ausnahme der nicht mit Östrogen behandelten postmenopausalen Frauen. Bei diesen Frauen nahm die BMD (im Vergleich zu Placebo) unter einmal täglich 10 mg Alendronat stärker zu als unter einmal 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  $\geq 65$  Jahre), Geschlecht, BMD-Ausgangswert, anfänglichem Knochenturnover oder Begleitherapien 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.

## **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 zwei Stunden vor 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 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 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 (dreimal täglich 20 mg für fünf Tage) zu keiner klinisch bedeutsamen Änderung der oralen Bioverfügbarkeit von Alendronat (mittlere Zunahme um 20 % bis 44 %).

### *Verteilung*

Studien bei Ratten zeigten, dass sich Alendronat nach intravenöser Verabreichung von 1 mg/kg zunächst in die Weichteilgewebe verteilt, danach jedoch schnell in das Skelett umverteilt oder mit dem Urin ausgeschieden wird. Das mittlere Steady-state-Verteilungsvolumen außerhalb des Knochens beträgt beim Menschen mindestens 28 Liter. Die Plasmakonzentrationen des Wirkstoffes nach

therapeutischen oralen Dosen sind für einen analytischen Nachweis zu niedrig ( $< 5 \text{ ng/ml}$ ). 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  $^{14}\text{C}$ -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 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 Arzneimittel über diese Systeme nicht beeinflusst.

#### *Merkmale bei Patienten*

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**

Basierend auf den konventionellen Studien zur allgemeinen Toxizität, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien an trächtigen Ratten zeigten, dass die Behandlung mit Alendronat mit einer durch eine Hypocalcämie 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

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 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.

Packungen mit 14, 28, 56, 98, 112 und 50 x 1 (Einzeldosen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

<[ist national auszufüllen]>

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN**

<{TT/MM/JJJJ}> <{TT Monat JJJJ}>

<[ist national auszufüllen]>

## **10. STAND DER INFORMATION**

{MM/JJJJ}

<[ist national auszufüllen]>

## **ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**  
**KARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Alendronate HEXAL und zugehörige Namen (siehe Annex I) 10 mg Tabletten  
[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Alendronsäure

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 Tablette enthält 10 mg Alendronsäure (als Natriumalendronat x 3 H<sub>2</sub>O).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Bitte Gebrauchsinformation beachten!

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 tablets  
28 tablets  
56 tablets  
98 tablets  
112 tablets  
50 x 1 (Einzeldosen) tablet

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Alendronate HEXAL sollte unzerkaut und unzerkleinert eingenommen werden!  
Alendronate HEXAL muss morgens auf nüchternen Magen mit einem Glas Leitungswasser mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit des Tages, anderen Getränken oder Arzneimitteln eingenommen werden!  
Legen Sie sich 30 Minuten nach der Einnahme von Alendronate HEXAL nicht hin!

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

[ist national auszufüllen]

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

[ist national auszufüllen]

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

[ist national auszufüllen]

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Alendronate HEXAL

[ist national auszufüllen]

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN****PVC/PE/PVDC/AL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Alendronate HEXAL und zugehörige Namen (siehe Annex I) 10 mg Tabletten  
[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Alendronsäure

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

## **PACKUNGSBEILAGE**

## **GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER**

### **Alendronate HEXAL und zugehörige Namen (siehe Annex I) 10 mg Tabletten** [siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Alendronsäure

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Alendronate HEXAL und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Alendronate HEXAL beachten?
3. Wie ist Alendronate HEXAL einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Alendronate HEXAL aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST ALENDRONATE HEXAL UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Alendronsäure gehört zu einer Gruppe von nicht hormonellen Arzneimitteln, den so genannten Bisphosphonaten. Alendronsäure verhindert den Knochenschwund und unterstützt die Knochenneubildung. Alendronsäure vermindert das Risiko für Wirbel- und Hüftbrüche.

Ihr Arzt hat Ihnen Alendronate HEXAL zur Behandlung Ihrer **Osteoporose** verschrieben. Es wurde gezeigt, dass Alendronate HEXAL bei Frauen **das Risiko für Wirbel- und Hüftbrüche** und bei Männern das Risiko für **Wirbelbrüche vermindert**.

Bei Osteoporose werden die Knochen dünner und schwächer. Zunächst verläuft eine Osteoporose ohne Symptome. Unbehandelt kann sie jedoch zu Knochenbrüchen führen. Obwohl diese normalerweise schmerhaft sind, können Wirbelbrüche so lange unbemerkt bleiben, bis sie zu einem Verlust an Körpergröße führen. Die Knochenbrüche können bei normalen Alltagstätigkeiten entstehen, wie z. B. Sachen zu heben oder durch kleine Verletzungen, die einen gesunden Knochen nicht brechen würden. Die Brüche entstehen gewöhnlich an der Hüfte, Wirbelsäule oder am Handgelenk und können nicht nur Schmerzen, sondern auch erhebliche Probleme wie gebeugte Körperhaltung („Witwenbuckel“) und Verlust der Beweglichkeit verursachen.

Zusätzlich zu Ihrer Behandlung mit Alendronate HEXAL kann Ihr Arzt Ihnen Vorschläge zu Veränderungen Ihrer Lebensweise machen, die Ihren Zustand verbessern könnten, wie:

#### *Rauchen aufhören*

Rauchen erhöht offensichtlich die Geschwindigkeit des Knochenschwundes und kann so das Risiko für einen Knochenbruch erhöhen.

#### *Körperliche Bewegung*

Wie Muskeln benötigen auch Knochen Bewegung, um stark und gesund zu bleiben. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, bevor Sie mit einem Übungsprogramm beginnen.

#### *Ausgewogene Ernährung*

Ihr Arzt kann Ihnen Ratschläge zu Ihrer Ernährung geben oder Ihnen sagen, ob Sie Nahrungsergänzungsmittel einnehmen sollten.

## **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON ALENDRONATE HEXAL BEACHTEN?**

#### **Alendronate HEXAL darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch (**überempfindlich**) gegen Alendronsäure, oder einen der sonstigen Bestandteile von Alendronate HEXAL sind
- wenn Sie unter **bestimmten Probleme mit der Speiseröhre** (Ösophagus - die Röhre, die Ihren Mund mit Ihrem Magen verbindet) leiden, wie z. B. Verengung der Speiseröhre oder Schluckbeschwerden
- wenn Sie **nicht in der Lage sind, mindestens 30 Minuten zu stehen oder aufrecht zu sitzen**
- wenn Ihr Arzt festgestellt hat, dass Ihr **Kalziumspiegel im Blut erniedrigt** ist.

Nehmen Sie die Tabletten nicht ein, wenn Sie der Meinung sind, dass einer oder mehrere dieser Umstände auf Sie zutreffen. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt und folgen Sie seinem Rat.

#### **Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Alendronate HEXAL ist erforderlich,**

- wenn Sie **Beschwerden an den Nieren** haben
- wenn Sie **Schluck- oder Verdauungsprobleme** haben
- wenn Ihr Arzt festgestellt hat, dass Ihr **Kalziumspiegel im Blut erniedrigt** sind.

Reizungen, Entzündungen oder Geschwüre der Speiseröhre (Ösophagus - die Röhre, die Ihren Mund mit Ihrem Magen verbindet) stehen oft in Verbindung mit Schmerzen im Brustkorb, Sodbrennen und Schwierigkeiten oder Schmerzen beim Schlucken. Diese Beschwerden können insbesondere dann auftreten, wenn die Patienten die Tablette nicht mit einem vollen Glas Wasser einnehmen können und/oder nicht in der Lage sind, nach Einnahme von Alendronate HEXAL mindestens 30 Minuten zu stehen oder zu sitzen. Diese Nebenwirkungen können sich verschlechtern, wenn die Patienten nach dem Auftreten dieser Symptome Alendronate HEXAL weiter einnehmen.

Wenden Sie sich vor der Einnahme von Alendronate HEXAL an Ihren Arzt, wenn Sie Schmerzen oder Schwellungen in Ihrem Zahnfleisch und/oder Kiefer haben oder hatten, bei Taubheitsgefühl im Kiefer, bei Druckgefühl im Kiefer oder wenn Ihnen ein Zahn ausgefallen ist. Dies könnten Symptome einer Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe) sein. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Krebs haben oder Ihre Zähne in einem schlechten Zustand sind, da dies Risikofaktoren sind. Informieren Sie Ihren Zahnarzt, dass Sie Alendronate HEXAL einnehmen, wenn Sie sich momentan in einer zahnärztlichen Behandlung befinden oder sich einer zahnärztlichen Operation unterziehen werden.

Alendronate HEXAL ist nicht für Kinder und Jugendliche geeignet.

#### **Bei Einnahme von Alendronate HEXAL mit anderen Arzneimitteln**

**Kalziumhaltige Nahrungsergänzungsmittel, Antazida und einige andere Arzneimittel zum Einnehmen** können die Wirksamkeit von Alendronate HEXAL bei gleichzeitiger Einnahme beeinträchtigen. Es ist daher wichtig, dass Sie den Rat in Abschnitt 3. „Wie ist Alendronate HEXAL einzunehmen?“ befolgen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

**Bei Einnahme von Alendronate HEXAL zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**  
Nahrungsmittel und Getränke (einschließlich Mineralwasser) können die Wirksamkeit von Alendronate HEXAL bei gleichzeitiger Einnahme beeinträchtigen. Es ist daher wichtig, dass Sie den Rat in Abschnitt 3. „Wie ist Alendronate HEXAL einzunehmen?“ befolgen.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder vermuten schwanger zu sein, sollten Sie Alendronate HEXAL nicht einnehmen.

Sie sollten Alendronate HEXAL nicht einnehmen, wenn Sie stillen.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Alendronate HEXAL hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

**Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Alendronate HEXAL**  
Alendronate HEXAL enthält Lactose. Bitte nehmen Sie Alendronate HEXAL daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern, wie Lactose, leiden.

### **3. WIE IST ALENDRONATE HEXAL EINZUNEHMEN?**

Nehmen Sie Alendronate HEXAL immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

**Nehmen Sie eine Tablette Alendronate HEXAL einmal pro Woche ein.**

Bitte halten Sie sich genau an die folgenden Anweisungen, um den Nutzen der Behandlung mit Alendronate HEXAL sicherzustellen.

***Es ist sehr wichtig, die Anweisungen 1), 2), 3) und 4) zu befolgen, um den Transport von Alendronate HEXAL in den Magen zu erleichtern und um mögliche Reizungen der Speiseröhre zu vermindern.***

- 1) Nehmen Sie Alendronate HEXAL nach dem ersten Aufstehen und vor der Aufnahme jeglicher Nahrungsmittel oder Getränke sowie vor der Einnahme jeglicher anderer Arzneimittel nur **mit einem vollen Glas Wasser** (kein Mineralwasser, mindestens 200 ml) ein.
  - Nicht mit Mineralwasser (mit oder ohne Kohlensäure) einnehmen.
  - Nicht mit Kaffee oder Tee einnehmen.
  - Nicht mit Saft oder Milch einnehmen.
- 2) Sie dürfen die Tablette nicht kauen oder im Mund zergehen lassen.
- 3) Legen Sie sich **mindestens 30 Minuten nach Einnahme** der Tablette nicht hin – **bleiben Sie in aufrechter Position (im Sitzen, im Stehen oder im Gehen)**. Legen Sie sich frühestens nach der ersten Nahrungsaufnahme des Tages hin.
- 4) Nehmen Sie Alendronate HEXAL nicht vor dem Schlafengehen oder vor dem ersten Aufstehen ein.
- 5) Wenn bei Ihnen Schwierigkeiten oder Schmerzen beim Schlucken, Schmerzen hinter dem Brustbein, neu einsetzendes oder sich verschlechterndes Sodbrennen auftreten, setzen Sie Alendronate HEXAL ab und suchen Sie Ihren Arzt auf.

- 6) Warten Sie nach Einnahme von Alendronate HEXAL **mindestens 30 Minuten, bevor Sie Ihre erste Nahrung, Getränke oder andere Arzneimittel, wie Antazida, Kalzium- oder Vitaminpräparate an diesem Tag einnehmen.** Alendronate HEXAL ist nur wirksam, wenn es auf nüchternen Magen eingenommen wird.
- 7) Es ist wichtig, dass Sie Alendronate HEXAL so lange einnehmen wie Ihr Arzt es Ihnen verordnet hat. Ihre Osteoporose kann mit Alendronate HEXAL nur behandelt werden, wenn die Einnahme der Tabletten fortgesetzt wird.

**Wenn Sie eine größere Menge von Alendronate HEXAL eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten auf einmal eingenommen haben, trinken Sie ein volles Glas Milch und suchen Sie sofort Ihren Arzt auf. Vermeiden Sie Maßnahmen, die zum Erbrechen führen, und legen Sie sich nicht hin.

**Wenn Sie die Einnahme von Alendronate HEXAL vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme einer Tablette versäumt haben, nehmen Sie nur eine Tablette am nächsten Morgen ein, nachdem Sie Ihr Versäumnis bemerkt haben. Nehmen Sie nicht zwei Tabletten am selben Tag ein, sondern führen Sie die Einnahme von einer Tablette pro Tag fort.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann Alendronate HEXAL Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ≥ 1/100

Häufig: ≥ 1/100 - < 1/10

Gelegentlich: ≥ 1/1,000 - < 1/100

Selten: ≥ 1/10,000 - < 1/1,000

Sehr selten < 1/10,000, nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

*Häufig:*

Kopfschmerzen

Bauchschmerzen

Verdauungsstörung

Verstopfung

aufgetriebener Bauch

Durchfall

Blähungen

saueres Aufstoßen

Schluckbeschwerden

Schmerzen beim Schlucken

Geschwüre der Speiseröhre (Ösophagus - die Röhre, die Ihren Mund mit Ihrem Magen verbindet), die Schmerzen im Brustkorb, Sodbrennen und Beschwerden oder Schmerzen beim Schlucken verursachen können.

Knochen-, Muskel- und/oder Gelenkschmerzen

*Gelegentlich*

Übelkeit

Erbrechen

Reizungen und Entzündungen der Speiseröhre (Ösophagus – die Röhre, die Ihren Mund mit Ihrem Magen verbindet) oder der Magenschleimhaut  
schwarzer oder teerähnlicher Stuhl  
Hautausschlag  
Juckreiz  
gerötete Haut

*Selten*

verschwommenes Sehen, Augenschmerzen oder gerötete Augen  
Verengung der Speiseröhre (Ösophagus - die Röhre, die Ihren Mund mit Ihrem Magen verbindet)  
Geschwüre im Mund nach Kauen oder Lutschen der Tablette  
Magen- oder Darmgeschwüre (manchmal schwerwiegend oder mit Blutungen); es ist jedoch nicht sicher, dass diese durch Alendronate HEXAL verursacht wurden.  
Starke Knochen-, Muskel- und/oder Gelenkschmerzen  
durch Sonnenlicht verstärkter Ausschlag  
vorübergehende grippeähnliche Symptome, wie z. B. Muskelschmerzen, allgemeines Unwohlsein und manchmal Fieber, üblicherweise bei Behandlungsbeginn  
allergische Reaktionen wie Nesselsucht und Gewebeschwellung (Angioödeme)  
Symptome eines niedrigen Kalziumspiegels im Blut einschließlich Muskelkrämpfen oder –spasmen und/oder Gefühl von Kribbeln in den Fingern oder um den Mund

*Sehr selten*

schwere Hautreaktionen  
In Einzelfällen wurde über einen Durchbruch der Speiseröhre (Ösophagus - die Röhre, die Ihren Mund mit Ihrem Magen verbindet) berichtet.

In Beobachtungen nach Markteinführung wurde über folgende Nebenwirkungen berichtet (Häufigkeit unbekannt):  
Schwindel  
Schwellung der Hände oder Beine  
Kraftlosigkeit, Schwäche  
Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe)  
Gelenkschwellungen

Es ist hilfreich, wenn Sie notieren, welche Beschwerden bei Ihnen aufgetreten sind, wann sie begannen und wie lange sie anhielten.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## **5. WIE IST ALENDRONATE HEXAL AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren!  
Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel und der Durchdrückpackung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

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

## **6. WEITERE INFORMATIONEN**

### **Was Alendronate HEXAL enthält**

Der Wirkstoff ist Natriumalendronat-Trihydrat.

Jede Tablette enthält 10 mg Alendronsäure als Natriumalendronat-Trihydrat.

Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat.

### **Wie Alendronate HEXAL aussieht und Inhalt der Packung**

**Alendronate HEXAL** Tabletten sind ovale, weiße bis gebrochen weiße Tabletten mit der Prägung „AN 10“ auf einer Seite und dem „Arrow-Logo“ auf der anderen.

Die Tabletten sind in PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blistern zu 14, 28, 56, 98, 112 und 50 x 1 (Einzeldosen) erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

**Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:**

Schweden - Alendronat HEXAL  
Deutschland - Alendron-HEXAL  
Polen - AlendroHEXAL 10  
Belgien - Alendronate Sandoz  
Dänemark - Alendonicht  
Griechenland - Forosa

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/JJJJ }**

<[ist national auszufüllen]>