FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alendronsäure Xeolas 70 mg Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 100 ml-Einzeldosis enthält Natriumalendronat (Ph.Eur.) entsprechend 70 mg Alendronsäure.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Dosis (100 ml) enthält 80 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (E218), 20 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (E216), 6 mg Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110) und bis zu 115 mg Alkohol (Ethanol).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.
Orangefarbene, opaleszente Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt eine Einzeldosis von 70 mg (100 ml) einmal wöchentlich.

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 Xeolas 70 mg Lösung zum Einnehmen für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Hinweise, um eine ausreichende Resorption von Alendronsäure zu gewährleisten

Alendronsäure Xeolas 70 mg Lösung zum Einnehmen ist mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit, dem ersten Getränk oder der Einnahme anderer Arzneimittel für diesen Tag nur mit Leitungswasser einzunehmen.
Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrungsmittel und einige Arzneimittel können möglicherweise die Resorption von Alendronsäure verringern (siehe Abschnitt 4.5).

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

- Die Patienten sollen sich nicht hinlegen bis nach der ersten Nahrungsaufnahme des Tages, die frühestens 30 Minuten nach Einnahme der Lösung erfolgen darf.
- Die Patienten sollen sich nach Einnahme von Alendronsäure Xeolas 70 mg Lösung zum Einnehmen mindestens 30 Minuten lang nicht hinlegen.
- Alendronsäure Xeolas 70 mg Lösung zum Einnehmen soll nur morgens nach dem ersten Aufstehen als 100-ml-Einzeldosis (gesamter Flascheninhalt) geschluckt werden, gefolgt von mindestens 30 ml Leitungswasser. Zusätzliches Wasser (Leitungswasser) kann eingenommen werden.
- Alendronsäure Xeolas 70 mg Lösung zum Einnehmen sollte 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).

Ältere Patienten
In klinischen Studien bestand kein altersbedingter Unterschied im Hinblick auf das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Alendronsäure. Daher ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) über 35 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer GFR unter 35 ml/min wird Alendronsäure wegen mangelnder Erfahrung nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche
Alendronat wird nicht zur Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Erkrankungen im Zusammenhang mit Osteoporose im Kindesalter zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Anwendung von Alendronsäure zur Behandlung von Glukokortikoid-induzierter Osteoporose wurde nicht untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

- 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
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hypokalzämie
- Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Flüssigkeiten haben
- Patienten, bei denen ein Aspirationsrisiko besteht
- Siehe auch Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt
Alendronsäure Xeolas 70 mg Lösung zum Einnehmen kann lokale Irritationen der Schleimhäute im oberen Gastrointestinaltrakt verursachen. Wegen des Risikos einer Verschlechterung der Grundkrankheit ist bei der Anwendung von Alendronsäure 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, oder 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 Alendronsäure 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, berichtet.
Ärzte sollten daher aufmerksam auf alle Anzeichen oder Symptome einer möglichen Reaktion am Ösophagus achten und die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Alendronsäure bei Symptomen einer Ösophagusreizung wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken, retrosternalen Schmerzen oder neu aufgetretenen/sich verschlimmernden Sodbrennen abzusetzen und den Arzt aufzusuchen.

Das Risiko schwerer ösophagealer Nebenwirkungen scheint bei Patienten erhöht zu sein, die Alendronsäure nicht korrekt einnehmen und/oder nach Auftreten von Symptomen einer ösophagealen Reizung weiter einnehmen. Es ist sehr wichtig, dass die Patienten vollständige Anweisungen zur Einnahme erhalten und diese verstehen (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung). Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass das Risiko ösophagealer Probleme erhöht sein kann, wenn sie diese Anweisungen nicht einhalten.

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

Osteonekrose des Kiefers
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-Hemmer, Rauchen
- Zahnerkrankungen in der Krankengeschichte, schlechte Mundhygiene, Parodontitis, invasive zahnärztliche Eingriffe und schlecht angepasster Zahnersatz

Bei Patienten mit einer schlechten Zahngesundheit sollte vor der Behandlung mit Bisphosphonaten eine zahnärztliche Untersuchung mit geeigneten Präventionsmaßnahmen in Betracht gezogen werden.

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

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.

Osteonekrose des äußeren Gehörganges
Unter Bisphosphonaten wurde über Osteonekrose des äußeren Gehörgangs berichtet, hauptsächlich im Zusammenhang mit einer Langzeittherapie. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Osteonekrose des äußeren Gehörgangs gehören die Einnahme von Steroiden und Chemotherapie und/oder lokale Risikofaktoren wie Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Osteonekrose des äußeren Gehörgangs sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Bisphosphonate erhalten und bei denen Ohrsymptome einschließlich chronischer Ohrinfektionen auftreten.

Muskuloskelettale Schmerzen
Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen wurden bei Patienten unter Therapie mit 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.

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 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.

Atypische Frakturen anderer Knochen
Atypische Frakturen anderer Knochen, wie z. B. der Elle und des Schienbeins, wurden ebenfalls bei Patienten unter Langzeitbehandlung beobachtet. Wie bei atypischen Femurfrakturen treten diese Frakturen nach minimalem oder ohne Trauma auf, und einige Patienten verspüren vor dem

Auftreten einer vollständigen Fraktur prodromale Schmerzen. Bei Ulnafrakturen kann dies mit wiederholter Belastung durch die langfristige Verwendung von Gehhilfen zusammenhängen.

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

Versäumte Einnahme
Die Patienten sollten angewiesen werden, im Fall einer versäumten Einnahme von Alendronsäure Xeolas 70 mg Lösung zum Einnehmen am folgenden Morgen, nachdem sie ihr Versäumnis bemerkt haben, eine Einzeldosis (100 ml) einzunehmen. Sie sollen nicht zwei Dosen am selben Tag einnehmen, sondern die Einnahme wie planmäßig vorgesehen an dem von ihnen gewählten Wochentag fortsetzen.

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

Knochen- und Mineralstoffwechsel
Andere mögliche Ursachen einer Osteoporose neben Östrogenmangel und Alter sollten berücksichtigt werden.

Eine Hypokalzämie muss vor Einleitung der Behandlung mit Alendronsäure korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.3). Andere Erkrankungen des Mineralstoffwechsels (wie Vitamin-D-Mangel und Hypoparathyroidismus) sollten ebenfalls effektiv behandelt werden. Bei Patienten mit solchen Erkrankungen sollten unter der Behandlung mit Alendronsäure Xeolas 70 mg Lösung zum Einnehmen die Serumcalciumspiegel überwacht und auf Symptome einer Hypokalzämie geachtet werden.

Wegen der positiven Auswirkungen von Alendronsäure auf die Zunahme der Knochenmineralisation kann es zu Abnahmen von Serumcalcium und -phosphat kommen, insbesondere bei Patienten unter Glukokortikoid-Behandlung, bei denen die Calciumresorption vermindert sein kann. 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 Calcium-Malabsorption). Eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D ist bei Patienten, die Glukokortikoide erhalten, besonders wichtig.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält 115 mg Alkohol (Ethanol) pro Dosis. Die Menge in 100 ml dieses Arzneimittels entspricht weniger als 3 ml Bier oder 1 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur) (E216) können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

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 Alendronsäure beeinträchtigen. Die Patienten müssen daher nach der Einnahme von Alendronsäure mindestens 30 Minuten warten, bevor sie andere orale Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Andere klinisch signifikante Arzneimittelwechselwirkungen sind nicht zu erwarten. In klinischen Studien erhielt eine Reihe von Patientinnen zusammen mit Alendronsäure 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 gastrointestinalen Irritationen einhergehen kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Alendronsäure Vorsicht geboten.

Spezifische Wechselwirkungsstudien wurden mit Alendronsäure nicht durchgeführt, es wurde jedoch in klinischen Studien zusammen mit einer Vielzahl häufig verschriebener Arzneimittel angewendet, ohne dass klinisch relevante Wechselwirkungen auftraten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Alendronsäure Xeolas 70 mg Lösung zum Einnehmen ist nur für die Anwendung bei Frauen nach der Menopause vorgesehen und sollte daher nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit angewendet werden.

Schwangerschaft
Es liegen keine bzw. begrenzte Daten mit der Anwendung von Alendronsäure bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Alendronsäure, das an trächtige Ratten verabreicht wurde, verursachte Dystokie, die mit einer Hypokalzämie in Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 5.3).
Alendronsäure Xeolas 70 mg Lösung zum Einnehmen sollte während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Alendronsäure in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Alendronsäure 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 zum fetalen Risiko beim Menschen vor. Es besteht jedoch ein theoretisches Risiko für eine fetale Schädigung, vorwiegend am Skelett, wenn eine Frau nach Beendigung einer Bisphosphonat-Therapie schwanger wird. Der Einfluss von verschiedenen Variablen, wie die Zeit vom Abbruch der Bisphosphonattherapie bis zur Empfängnis, die Rolle des speziell angewendeten Bisphosphonats und die Art der Anwendung (intravenös oder oral), auf dieses Risiko ist noch nicht untersucht worden.

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

Alendronsäure hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch wurden bestimmte Nebenwirkungen unter Alendronsäure berichtet, welche 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 Ein-Jahres-Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose war das generelle Verträglichkeitsprofil von Alendronsäure einmal wöchentlich (n=519) und Alendronsäure 10 mg täglich (n=370) vergleichbar.

In zwei Drei-Jahres-Studien mit praktisch identischem Design bei postmenopausalen Frauen (Alendronsäure 10 mg: n=196; Placebo: n=397) war das generelle Verträglichkeitsprofil von 10 mg Alendronsäure 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 ≥ 1% der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftraten oder in den Drei-Jahres-Studien bei ≥ 1% der Patienten auftraten, die mit 10 mg Alendronsäure täglich behandelt wurden und bei denen die Inzidenz dieser Nebenwirkungen höher war als unter Placebo.

	Ein-Jahres-Studie		*Drei-Jahres-Studien*	
	Alendronsäure einmal wöchentlich Tabletten (n=519) %	*Alendronsäure 10 mg täglich (n=370) %*	*Alendronsäure 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-, Muskel- oder Gelenkschmerzen)	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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden ebenfalls in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung berichtet.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig (≥1/10), Häufig (≥1/100, < 1/10), Gelegentlich (≥1/1000, < 1/100), Selten (≥1/10.000, < 1/1000), 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, häufig bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Faktoren (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Nervensystems:
Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel†
Gelegentlich: Dysgeusie†

Augenerkrankungen:
Gelegentlich: Augenentzündungen (Uveitis, Skleritis, Episkleritis)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:
Häufig: Vertigo†
Sehr selten: Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Häufig: Bauchschmerzen, Dyspepsie, Obstipation, Diarrhö, Flatulenz, Ösophagusulkus*, Dysphagie*, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis*, Ösophaguserosionen*, Meläna†

Selten: Ösophagusstriktur*, oropharyngeale Ulzeration*, PUBs im oberen Gastrointestinaltrakt (Perforationen, Ulzera, Blutungen) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:
Häufig: Alopezie†, Pruritus†

Gelegentlich: Hautausschlag, Erythem

Selten: Hautausschlag mit Photosensitivität, schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse‡

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
Sehr häufig: muskuloskelettale (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-) Schmerzen† (siehe Abschnitt 4.4)

Häufig: Gelenkschwellungen†

Selten: 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 Zahnextraktion und/oder einer lokalen Infektion (einschließlich Osteomyelitis). Weiterhin werden Krebs, Chemotherapie, Radiotherapie, Kortikosteroide und schlechte Mundhygiene als Risikofaktoren erachtet. Starke muskuloskelettale (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-) Schmerzen (siehe Abschnitt 4.4).
Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate) ⊥

Nicht bekannt: Atypische Frakturen anderer Knochen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Häufig: Asthenie†, peripheres Ödem†

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

† 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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen
Obwohl die Pathophysiologie unklar ist, deuten übereinstimmende Ergebnisse aus epidemiologischen Studien auf ein erhöhtes Risiko für atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen bei einer Langzeittherapie mit Bisphosphonaten gegen postmenopausale Osteoporose hin, insbesondere nach einer Anwendungsdauer von mehr als drei bis fünf Jahren. Das absolute Risiko für atypische subtrochantäre und diaphysäre Frakturen langer Knochen (Nebenwirkung der Bisphosphonat-Klasse) ist weiterhin selten.

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 zur Behandlung einer Überdosierung mit Alendronsäure liegen nicht vor. Um die Alendronsäure zu binden, sollten Milch oder Antazida gegeben werden. Wegen des Risikos einer ösophagealen Irritation sollte kein Erbrechen herbeigeführt werden, und der Patient sollte in aufrechter Position bleiben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate
ATC-Code: M05BA04

Wirkmechanismus
Der Wirkstoff von Alendronsäure Xeolas 70 mg Lösung zum Einnehmen, Alendronsäure (als Natriumalendronat), ist ein Bisphosphonat, das die osteoklastische Knochenresorption ohne direkten Effekt auf die Knochenbildung hemmt. Präklinische Studien haben gezeigt, dass sich Alendronsäure vorzugsweise an Stellen mit aktiver Resorption konzentriert. Die Osteoklastenaktivität wird gehemmt, während die Bildung und Bindung der Osteoklasten nicht beeinträchtigt wird. Der unter Behandlung mit Alendronsäure gebildete 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 junge Bevölkerung liegt, oder als vorliegende pathologische Fraktur unabhängig von der Knochenmineraldichte.

Die therapeutische Gleichwertigkeit von Alendronsäure 70 mg einmal wöchentlich (n = 519) und Alendronsäure 10 mg täglich (n = 370) wurde in einer einjährigen Multicenter-Studie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose nachgewiesen. Die mittleren Anstiege der BMD der Lendenwirbelsäule betrugen 5,1% (95%-Konfidenzintervall 4,8 - 5,4%) der Ausgangswerte in der Gruppe, die 70 mg Alendronsäure einmal wöchentlich erhielt, und 5,4% (95%-Konfidenzintervall 5,0 - 5,8%) der Ausgangswerte in der Gruppe, die 10 mg Alendronsäure einmal täglich erhielt. Die mittleren Anstiege der BMD in der Gruppe, die 70 mg Alendronsäure einmal wöchentlich erhielt, und in der Gruppe, die 10 mg Alendronsäure einmal täglich erhielt, betrugen 2,3% bzw. 2,9% im Femuralhals und 2,9% bzw. 3,1% in der Hüfte. Die beiden Behandlungsgruppen waren auch im Hinblick auf die gestiegene Knochendichte in anderen Teilen des Skeletts vergleichbar.

Die Wirkungen von Alendronsäure auf Knochenmasse und 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 Alendronsäure täglich gegenüber Placebo nach 3 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 Alendronsäure behandelten Patientinnen war der Anteil mit einer oder mehreren Wirbelfrakturen um 48% geringer (Alendronsäure 3,2% versus Placebo 6,2%).
In der Zwei-Jahres-Verlängerung 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 Alendronsäure (5 mg täglich für zwei Jahre und danach 10 mg täglich für ein oder zwei weitere Jahre).

• FIT 1: Drei-Jahres-Studie an 2.027 Patientinnen mit mindestens einer vorbestehenden Wirbelfraktur (Kompressionsfraktur). In dieser Studie reduzierte die tägliche Gabe von Alendronsäure die Inzidenz mindestens einer neuen Wirbelfraktur um 47% (Alendronsäure 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 an 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 (Alendronsäure 1,0% versus Placebo 2,2%, Abnahme um 56%) und in der Inzidenz von mindestens einer Wirbelfraktur (2,9% versus 5,8%, Abnahme um 50%) festgestellt.

Laborwerte
In klinischen Studien wurde eine asymptomatische, geringfügige und vorübergehende Abnahme des Calcium- und Phosphatspiegels im Serum bei etwa 18% bzw. 10% der Patienten, die Alendronsäure 10 mg/Tag einnahmen, gegenüber etwa 12% bzw. 3% der Placebo-Patienten beobachtet. Absenkungen des Serumcalciumspiegels auf < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) bzw. des Serumphosphatspiegels auf 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) traten jedoch in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich häufig auf.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Bezogen auf eine intravenöse Referenzdosis betrug die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Alendronsäure bei Frauen 0,64% für Dosen von 5 bis 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 Alendronsäure eine Stunde oder eine halbe Stunde vor einem standardisierten Frühstück eingenommen wurde. In Osteoporosestudien war Alendronsäure wirksam, wenn die Einnahme mindestens 30 Minuten vor der ersten Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme des Tages erfolgte.

Die Bioverfügbarkeit war minimal, wenn Alendronsäure zusammen mit einem standardisierten Frühstück oder bis zu 2 Stunden danach eingenommen wurde. Die Einnahme von Alendronsäure 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 Alendronsäure (mittlere Zunahme um 20 - 44%).

Verteilung
Studien an Ratten zeigten, dass sich Alendronsäure nach intravenöser Gabe von 1 mg/kg vorübergehend in Weichteilgeweben verteilt, anschließend 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 Wirkstoffs nach therapeutischen oralen Dosen sind für einen analytischen Nachweis zu niedrig (< 5 ng/ml). Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt etwa 78%.

Biotransformation
Es gibt keine Hinweise darauf, dass Alendronsäure bei Tieren oder beim Menschen metabolisiert wird.

Elimination
Nach einer intravenösen Einzeldosis von ^{14}C-Alendronsäure 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 Alendronsäure 71 ml/min und die systemische Clearance lag nicht über 200 ml/min.

Die Plasmakonzentrationen fielen nach intravenöser Verabreichung innerhalb von sechs Stunden um mehr als 95% ab. Die terminale Halbwertszeit beim Menschen wird wegen der Freisetzung von Alendronsäure aus dem Skelett auf über zehn Jahre geschätzt.
Alendronsäure wird bei Ratten nicht über das saure oder basische Transportsystem der Nieren ausgeschieden, und daher wird nicht angenommen, dass es beim Menschen die Ausscheidung anderer Arzneimittel über diese Transportsysteme beeinflusst.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Präklinische Studien zeigen, dass der nicht im Knochen abgelagerte Anteil des Wirkstoffes schnell im Urin ausgeschieden wird. Es wurden keine Hinweise auf eine Sättigung der Aufnahmefähigkeit des Knochens nach Langzeitdosierung von kumulativen intravenösen Dosen bis zu 35 mg/kg bei Tieren gefunden. Obwohl keine klinischen Daten darüber vorliegen, ist dennoch davon auszugehen, dass die renale Elimination von Alendronsäure bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ebenso wie bei Tieren wahrscheinlich vermindert ist. Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine etwas höhere Kumulation von Alendronsäure im Knochen zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Xanthangummi (E415)
Natriumcyclamat (E952)
Sucralose (E955)
Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110)
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218)
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216)
Orangenaroma mit Ethanol und Butylhydroxyanisol
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige Flasche aus Polyethylen-Terephthalat (PET) mit Sicherheitsverschluss, ausgestattet mit einer Abdichtung aus Low-Density-Polyethylen, in Packungsgrößen zu 1, 2, 4 und 12 Flaschen. Eine Flasche enthält 100 ml Lösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nur für den einmaligen Gebrauch.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

anwerina Deutschland GmbH
Reichskanzler-Müller-Str. 21
68165 Mannheim

8. ZULASSUNGSNUMMER

7018668.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02.08.2025

10. STAND DER INFORMATION

01/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig