

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Alendronsäure Heumann 10 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Tablette enthält 10 mg Alendronsäure (als Natriumalendronat-Trihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Tablette enthält 103,95 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Weiß bis gebrochen weiß, kapselförmige Tablette mit der Prägung „AN 10“ auf der einen Seite und „>“ auf der anderen Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der postmenopausalen Osteoporose.
- Alendronsäure reduziert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen.
- Behandlung der Osteoporose bei Männern mit einem erhöhten Frakturrisiko. Eine Verringerung der Häufigkeit von vertebrealen, aber nicht von nicht-vertebrealen Frakturen wurde festgestellt.
- Prävention der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen

Die empfohlene Dosierung beträgt einmal täglich 10 mg (1 Tablette).

Behandlung von Osteoporose bei Männern

Die empfohlene Dosierung beträgt einmal täglich 10 mg (1 Tablette).

Behandlung und Prävention einer Glucocorticoid-induzierten Osteoporose

Für postmenopausale Frauen, die keine Hormonersatztherapie mit einem Östrogen-Präparat erhalten, beträgt die empfohlene Dosierung einmal täglich 10 mg (1 Tablette).

Die Patienten sollen angewiesen werden, dass, wenn sie die Einnahme einer Dosis Alendronsäure Heumann versäumt haben, die Tablette am nächsten Morgen einnehmen sollen, nachdem sie ihr

Versäumnis bemerkt haben. Sie sollen keine zwei Tabletten am selben Tag einnehmen, sondern die Einnahme einer Tablette pro Tag planmäßig weiterführen.

Die optimale Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung bei Osteoporose ist nicht festgelegt. Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen auf Grundlage des Nutzens und potentieller Risiken von Alendronsäure für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

Ältere Patienten

In klinischen Studien gab es keinen altersabhängigen Unterschied im Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofil von Alendronsäure. Eine Dosisanpassung ist daher bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance größer als 35 ml/min ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Alendronsäure wird für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 35 ml/min aufgrund mangelnder Erfahrung nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Alendronsäure bei Kindern unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Dieses Arzneimittel sollte bei Kindern unter 18 Jahren nicht angewendet werden. Derzeit verfügbare Daten zur Anwendung von Alendronsäure bei Kindern und Jugendlichen sind in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Maßnahmen, um eine ausreichende Resorption von Alendronsäure zu gewährleisten

Alendronsäure Heumann muss auf nüchternen Magen mindestens 30 Minuten vor dem ersten Essen, Getränk oder Einnehmen von Arzneimitteln für den Tag und darf nur mit Leitungswasser eingenommen werden. Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrungsmittel und manche Arzneimittel können die Resorption von Alendronsäure beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Hinweise, um die Aufnahme in den Magen zu erleichtern und somit das Potential für lokale und ösophageale Reizungen/Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4)

- Alendronsäure Heumann soll nur nach dem ersten täglichen Aufstehen mit einem vollen Glas Leitungswasser (mindestens 200 ml) eingenommen werden.
- Die Patienten sollen die Alendronsäure Heumann-Tablette nur als Ganzes schlucken. Die Patienten sollen die Tablette nicht zerdrücken, kauen oder im Mund zergehen lassen, da ein Risiko für oropharyngeale Ulcera besteht.
- Die Patienten sollen mindestens 30 Minuten nach der Einnahme von Alendronsäure Heumann und ebenfalls bis nach der ersten Mahlzeit des Tages warten, bevor sie sich hinlegen.
- Alendronsäure Heumann soll nicht vor dem Schlafengehen oder vor dem Aufstehen eingenommen werden.

Die Patienten sollten ergänzend Calcium und Vitamin D erhalten, sofern die Versorgung über die 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, welche die ösophageale Entleerung verzögern, wie Strikturen oder Achalasie
- Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten aufrecht zu stehen oder zu sitzen
- Hypocalcämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt

Alendronsäure kann lokale Irritationen an den Schleimhäuten des oberen Gastrointestinaltrakts verursachen. Aufgrund der möglichen Verschlechterung der zugrundeliegenden Erkrankung sollte Alendronsäure bei Patienten mit aktiven Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts, wie Dysphagie, Erkrankungen des Ösophagus, Gastritis, Duodenitis, Ulcera oder mit kürzlich aufgetretenen, schweren gastrointestinalen Erkrankungen (innerhalb des letzten Jahres) wie z. B. peptisches Ulkus, aktive gastrointestinale Blutungen oder chirurgische Eingriffe im oberen Gastrointestinaltrakt, außer Pyloroplastik, nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus sollte der verordnende Arzt den Nutzen und die möglichen Risiken von Alendronsäure jeweils individuell abwägen.

Ösophageale Reaktionen (manchmal schwerwiegend und eine Krankenhauseinweisung erfordernd), wie Ösophagitis, ösophageale Ulcera und ösophageale Erosionen, selten gefolgt von Ösophagus-Strikturen, wurden bei Patienten unter der Einnahme von Alendronsäure berichtet. Der Arzt sollte daher aufmerksam auf alle Anzeichen oder Symptome achten, die auf mögliche ösophageale Reaktionen hinweisen, und die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, Alendronsäure abzusetzen und ärztliche Beratung einzuholen, sofern Symptome ösophagealer Irritation wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken oder retrosternale Schmerzen, neues oder sich verschlimmerndes Sodbrennen auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

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

Während in groß angelegten klinischen Studien kein erhöhtes Risiko festgestellt wurde, wurden (nach Markteinführung) selten von Magen- und Darmulcera, manchmal schwerwiegend und mit Komplikationen, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Osteonekrose des Kiefers

Osteonekrose des Kiefers, üblicherweise im Zusammenhang mit Zahnverlust und/oder einer lokalen Infektion (einschließlich Osteomyelitis), wurde bei Patienten mit Tumorerkrankungen berichtet, deren Therapieregime vorwiegend intravenös verabreichte Bisphosphonate enthielten. Viele dieser Patienten erhielten ebenfalls eine Chemotherapie oder Corticosteroide. Über eine Osteonekrose des Kiefers wurde auch bei Osteoporose-Patienten berichtet, die Bisphosphonate oral erhielten.

Bei der Beurteilung des individuellen Risikos für die Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers sind die folgenden Risikofaktoren zu berücksichtigen:

- Wirksamkeit des Bisphosphonats (am größten bei Zoledronsäure), Verabreichungsart (siehe oben) und kumulative Dosis
- Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Corticosteroide, Angiogenese-Inhibitoren, Rauchen
- Vorgeschichte von Zahnerkrankungen, schlechte Mundhygiene, periodontale Erkrankung, invasive zahnärztliche Eingriffe und schlecht sitzende Zahnprothesen

Patienten mit schlechtem Zahnstatus sollten sich vor der Behandlung mit oralen Bisphosphonaten einer zahnärztlichen Untersuchung mit geeigneten präventiven Maßnahmen unterziehen.

Während der Behandlung sollten diese Patienten möglichst einen zahnärztlichen Eingriff vermeiden. Bei Patienten, die eine Osteonekrose des Kiefers während der Behandlung mit Bisphosphonaten entwickeln, kann sich der Zustand bei einem zahnärztlichen Eingriff verschlimmern. Es liegen keine Daten darüber vor, ob ein Absetzen des Bisphosphonats bei Patienten, bei denen ein zahnärztlicher Eingriff erforderlich ist, das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers verringert. Die klinische Beurteilung des Behandlungsschemas sollte vom behandelnden Arzt für jeden Patienten nach individueller Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen.

Während der Bisphosphonat-Therapie sollten alle Patienten dazu angehalten werden, auf eine gute Mundhygiene zu achten, regelmäßig zum Zahnarzt zu gehen und über alle oralen Symptome wie Zahnbeweglichkeit, Schmerzen oder Schwellungen zu berichten.

Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs

Bei der Anwendung von Bisphosphonaten wurde über Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs berichtet, und zwar hauptsächlich im Zusammenhang mit Langzeitbehandlungen. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Knochennekrose des äußeren Gehörgangs zählen die Anwendung von Steroiden und chemotherapeutischen Behandlungen und/oder lokale Risikofaktoren wie z. B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Knochennekrose des äußeren Gehörgangs sollte bei Patienten, die Bisphosphonate erhalten und mit Ohrsymptomen, wie Schmerzen oder Ausfluss, oder chronischer Ohreninfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

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 Behandlung 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 im 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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Alendronsäure wird für Patienten mit Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 35 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Knochen- und Mineralstoffwechsel

Andere mögliche Ursachen einer Osteoporose neben Östrogen-Mangel und Alter sollten berücksichtigt werden.

Eine bestehende Hypocalcämie muss ausgeglichen werden, bevor die Therapie mit Alendronsäure begonnen wird (siehe Abschnitt 4.3). Andere Erkrankungen, die den Mineralstoffwechsel beeinträchtigen (wie Vitamin D-Mangel und Hypoparathyreoidismus), sollten vor Therapiebeginn ebenfalls adäquat behandelt werden. Bei Patienten mit diesen Erkrankungen sollten unter der Therapie mit Alendronsäure Heumann das Serum-Calcium sowie Symptome einer Hypocalcämie überwacht werden.

Aufgrund der positiven Wirkung von Alendronsäure auf die Knochenmineralisation können Abnahmen des Serum-Calciums und -Phosphats auftreten, insbesondere bei Patienten, die Glucocorticoide einnehmen, bei denen die Calcium-Resorption erniedrigt sein kann. Diese sind normalerweise gering und asymptomatisch. In seltenen Fällen wurde jedoch über symptomatische Hypocalcämien berichtet, die gelegentlich schwer ausgeprägt waren und häufig bei Patienten mit Vorerkrankungen (z. B. Hypoparathyreoidismus, Vitamin D-Mangel und Calcium-Malabsorption) auftraten.

Eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D ist daher bei Patienten, die Glucocorticoide erhalten, besonders wichtig.

Nach Markteinführung wurde selten von schweren Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse berichtet.

Alendronsäure Heumann enthält Lactose

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

Alendronsäure Heumann enthält Natrium

Alendronsäure Heumann enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nahrungsmittel und Getränke (einschließlich Mineralwasser), Calcium-Ergänzungsmittel, Antazida und einige orale Arzneimittel können die Resorption von Alendronsäure beeinträchtigen, wenn sie zur gleichen Zeit eingenommen werden. Daher müssen die Patienten nach der Einnahme von

Alendronsäure mindestens 30 Minuten warten, bevor sie andere Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Andere klinisch relevante Wechselwirkungen mit Arzneimitteln sind nicht zu erwarten. In klinischen Studien erhielten mehrere Patientinnen Östrogen (intravaginal, transdermal oder oral) gemeinsam mit Alendronsäure. Nebenwirkungen, die auf diese kombinierte Anwendung zurückzuführen waren, wurden nicht beobachtet.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine bzw. nur begrenzte Daten mit der Anwendung von Alendronsäure bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Alendronsäure, die an trächtige Ratten verabreicht wurde, verursachte Dystokie, die mit einer Hypocalcämie in Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 5.3). Alendronsäure Heumann darf nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alendronsäure/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Alendronsäure Heumann soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Bisphosphonate lagern sich in die Knochenmatrix ein, von der sie allmählich über mehrere Jahre hinweg freigesetzt werden. Die Menge an Bisphosphonat, die in den Knochen eines Erwachsenen eingelagert wird, und damit die Menge, die für die Rückfreisetzung in den systemischen Kreislauf zur Verfügung steht, hängt direkt von Dosis und Dauer der Bisphosphonattherapie ab (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten über das fetale Risiko beim Menschen vor.

Es besteht jedoch ein theoretisches Risiko für fetale Schäden, vorwiegend am Skelett, wenn eine Frau nach Abschluss einer Bisphosphonattherapie schwanger wird. Der Einfluss verschiedener Variablen, wie die Zeit vom Abbruch der Bisphosphonattherapie bis zur Empfängnis, die Rolle des speziellen Bisphosphonats und der Art der Anwendung (intravenös oder oral) auf dieses Risiko ist nicht untersucht worden.

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

Alendronsäure Heumann hat keinen oder einen zu vernachlässigenden direkten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten können bestimmte Nebenwirkungen auftreten (z. B. verschwommenes Sehen, Schwindel und starke Knochen-, Muskel- oder Gelenkschmerzen [siehe Abschnitt 4.8]), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer 1-Jahres-Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose war das generelle Verträglichkeitsprofil von Alendronsäure 70 mg-Tabletten einmal wöchentlich (n = 519) und Alendronsäure 10 mg täglich (n = 370) vergleichbar.

In zwei 3-Jahres-Studien mit praktisch identischem Design war das generelle Verträglichkeitsprofil von 10 mg Alendronsäure/Tag und Placebo bei postmenopausalen Frauen (Alendronsäure 10 mg: n = 196; Placebo: n = 397) ähnlich.

Nebenwirkungen, bei denen ein Kausalzusammenhang mit dem Arzneimittel von den Prüfern als möglich, wahrscheinlich oder sicher bewertet wurde, sind nachstehend aufgeführt, sofern sie in der 1-Jahres-Studie mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ in einer der beiden Behandlungsgruppen auftraten, oder in den 3-Jahres-Studien mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ bei den mit Alendronsäure 10 mg/Tag behandelten Patienten und häufiger als bei den Patienten, die Placebo erhielten, auftraten.

	1-Jahres-Studie		3-Jahres-Studien	
	Alendronsäure 70 mg einmal wöchentlich (n = 519) %	Alendronsäure 10 mg/Tag (n = 370) %	Alendronsäure 10 mg/Tag (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
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
ösophageales Ulkus	0,0	0,0	1,5	0,0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
muskuloskelettaler (Knochen, Muskel oder Gelenk) Schmerz	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkrampf	0,2	1,1	0,0	1,0
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen	0,4	0,3	2,6	1,5

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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	$< 1/10\ 000$ (einschließlich Einzelfälle)
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten	symptomatische Hypocalcämie, meist bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Störungen [§]
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel [†]
	Gelegentlich	Dysgeusie [†]
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Augenentzündungen (Uveitis, Skleritis oder Episkleritis)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Vertigo [†]
	Sehr selten	Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Bauchschmerzen, Dyspepsie, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz, Ösophagusulkus*, Dysphagie*, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen
	Gelegentlich	Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis*, Ösophagus-Erosionen*, Meläna [†]
	Selten	Ösophagusstriktur*, oropharyngeale Ulcerationen*, Perforationen, Ulcera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt (PUBs) [§]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Alopezie [†] , Pruritus [†]
	Gelegentlich	Hautausschlag, Erythem
	Selten	Ausschlag mit Photosensitivität, schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse [‡]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	muskuloskelettale (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-) Schmerzen, manchmal auch stark ^{†§}
	Häufig	Gelenkschwellungen [†]
	Selten	Osteonekrose des Kiefers ^{‡§} , atypische subtrochantäre und diaphysäre

		Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie [†] , peripheres Ödem [†]
	Gelegentlich	vorübergehende Symptome einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), üblicherweise bei Therapiebeginn [‡]
[§] Siehe Abschnitt 4.4. [†] Die Häufigkeit in klinischen Studien war in Arzneimittel- 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.		

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Der Wirkstoff von Alendronsäure Heumann Tabletten, Natriumalendronat-Trihydrat, ist ein Bisphosphonat, das die durch Osteoklasten vermittelte Knochenresorption hemmt, ohne eine direkte Wirkung auf die Knochenbildung auszuüben. Studien zur Präklinik zeigten, dass Alendronsäure sich bevorzugt an den Stellen der aktiven Resorption konzentriert. Die Aktivität der Osteoklasten wird gehemmt, Rekrutierung und Anbindung der Osteoklasten sind jedoch nicht betroffen. Unter Therapie mit Alendronsäure gebildeter Knochen ist von normaler Qualität.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Osteoporose wird definiert als eine Knochendichte (BMD) an Wirbelsäule oder Hüfte, die 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert für eine normale, gesunde junge Bevölkerung liegt, oder ungeachtet der Knochendichte als vorliegende pathologische Fraktur.

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

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

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

- FIT 1: Eine 3-Jahres-Studie an 2 027 Patientinnen mit mindestens einer vorbestehenden Wirbel- (Kompressions-)Fraktur. In dieser Studie reduzierte die tägliche Gabe von Alendronsäure das Auftreten von mindestens einer neuen Wirbelfraktur um 47 % (Alendronsäure 7,9 % gegenüber Placebo 15,0 %). Zusätzlich wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Hüftfrakturen (1,1 % gegenüber 2,2 %; Reduktion um 51 %) festgestellt.
- FIT 2: Eine 4-Jahres-Studie an 4 432 Patientinnen mit einer niedrigen Knochenmasse, aber ohne vorbestehende Wirbelfraktur. In dieser Studie wurde in der Analyse der Subgruppe mit osteoporotischen Frauen (37 % der Gesamtzahl, die nach der o. g. Definition an Osteoporose litten) ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von Hüftfrakturen (Alendronsäure 1,0 % gegenüber Placebo 2,2 %; Reduktion um 56 %) und in der Inzidenz von mindestens einer Wirbelfraktur (2,9 % gegenüber 5,8 %; Reduktion um 50 %) beobachtet.

Osteoporose bei Männern

Die Wirksamkeit von einmal täglich 10 mg Alendronsäure bei Männern (31 – 87 Jahre, mittleres Alter 63 Jahre, n = 241) mit Osteoporose wurde in einer 2-Jahres-Studie evaluiert. Nach zwei Behandlungsjahren mit Alendronsäure 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 Alendronsäure auf die BMD war unabhängig von Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Gonadenfunktion, BMD-Ausgangswert oder anfänglichem Knochen turnover. Die Inzidenz neuer Wirbelfrakturen wurde als Sicherheitsvariable evaluiert. In einer retrospektiven Analyse (mittels quantitativer Radiographie bestimmt) wurde bei den mit Alendronsäure 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 Alendronsäure weniger stark abgenommen als unter Placebo (-0,6 mm beziehungsweise -2,4 mm, $p = 0,02$). Ein Effekt auf Hüftfrakturen wurde nicht festgestellt.

Glucocorticoid-induzierte Osteoporose

Bei einer Langzeitsteroid-Therapie 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 Alendronsäure bei mit Steroiden behandelten Männern und Frauen (mindestens 7,5 mg/Tag Prednison oder Äquivalent, mediane Dosis 10 mg/Tag) wurde in zwei 1-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 einmal täglich 5 mg Alendronsäure 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 Alendronsäure bei allen Patienten gleich wie unter einmal täglich 5 mg Alendronsäure, mit Ausnahme der nicht mit Östrogen behandelten postmenopausalen Frauen. Bei diesen Frauen nahm die BMD (im Vergleich zu Placebo) unter einmal täglich 10 mg Alendronsäure stärker zu als unter einmal täglich 5 mg Alendronsäure: 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 Alendronsäure wurde bei steroid-induzierter Osteoporose nicht nachgewiesen.

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

Laborwerte

In klinischen Studien wurden asymptomatische, leichte und vorübergehende Abnahmen des Serum-Calciums und -Phosphats bei ca. 18 % beziehungsweise 10 % der Patienten beobachtet, die Alendronsäure 10 mg/Tag einnahmen, gegenüber ca. 12 % und 3 % derjenigen, die Placebo einnahmen. Dennoch traten Abnahmen des Serum-Calciums bis < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) und des Serum-Phosphats bis ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) in beiden Behandlungsgruppen mit ähnlicher Häufigkeit 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 Referenz-Dosis betrug die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Alendronsäure bei Frauen 0,64 % für Dosen zwischen 5 und 70 mg nach nächtlichem Fasten und zwei Stunden vor Aufnahme eines standardisierten Frühstücks. Die Bioverfügbarkeit nahm entsprechend auf etwa 0,46 % und 0,39 % ab, wenn Alendronsäure eine oder eine halbe Stunde vor einem standardisierten Frühstück verabreicht wurde. In Osteoporose-Studien war Alendronsäure wirksam, wenn es mindestens 30 Minuten vor dem ersten Essen oder Trinken des Tages verabreicht wurde.

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Alendronsäure beim Tier oder beim Menschen metabolisiert wird.

Elimination

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

Niereninsuffizienz

Präklinische Studien haben gezeigt, dass das Arzneimittel, das nicht im Knochen abgelagert wird, schnell über den Urin ausgeschieden wird. Es wurden keine Hinweise auf eine Sättigung der Aufnahmefähigkeit des Knochens nach Langzeitdosierung von kumulativen intravenösen Dosen bis zu 35 mg/kg bei Tieren gefunden. Obwohl keine klinischen Daten darüber vorliegen, ist dennoch damit zu rechnen, dass die renale Elimination von Alendronsäure, wie in den Tierversuchen, auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert sein wird. Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine etwas erhöhte Kumulation von 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 während der Geburt einherging, die auf eine Hypocalcämie zurückzuführen war. In Studien verursachten hohe Dosen bei Ratten ein vermehrtes Auftreten von unvollständiger Ossifikation bei den Feten. Die Bedeutung dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.

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 (perforierter Blister zur Abgabe von Einzeldosen) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:

Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummer

62699.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:	22. August 2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:	28. Mai 2010

10. Stand der Information

05/2025

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig