

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Alendronsäure Heumann 10 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 10 mg Alendronsäure (als Natriumalendronat \times 3 H₂O).

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. Alendronat reduziert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen.
- Behandlung der Osteoporose bei Männern.
- Prävention der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose (siehe Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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 Glukokortikoid-induzierten Osteoporose

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

Hinweise, um eine ausreichende Resorption von Alendronat zu gewährleisten

Alendronsäure Heumann muss mindestens 30 Minuten vor der ersten Einnahme von Nahrung, Getränken oder Arzneimitteln mit Leitungswasser eingenommen werden. Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrungsmittel sowie bestimmte Arzneimittel können die Resorption von Alendronat vermindern (siehe Abschnitt 4.5).

Um die Passage in den Magen zu erleichtern, wodurch das Risiko von lokalen und ösophagealen Reizungen/Nebenwirkungen vermindert wird (siehe Abschnitt 4.4):

- Alendronsäure Heumann ist nur morgens nach dem ersten Aufstehen mit einem ganzen Glas Wasser (mindestens 200 ml) zu schlucken.
- Die Patienten dürfen Alendronsäure Heumann nur im Ganzen schlucken. Die Pa-

tienten dürfen die Tablette nicht zerdrücken oder kauen. Sie müssen vermeiden, dass sich die Tablette bereits im Mund auflöst, da ein Risiko für oropharyngeale Ulcera besteht.

- Die Patienten dürfen sich erst nach der ersten Nahrungsaufnahme, die frühestens 30 Minuten nach der Einnahme der Tablette erfolgen soll, wieder hinlegen.
- Die Patienten dürfen sich mindestens 30 Minuten nach der Einnahme von Alendronsäure Heumann nicht hinlegen.
- Alendronsäure Heumann soll nicht vor dem Schlafengehen oder morgens vor dem Aufstehen eingenommen werden.

Die Patienten sollten ergänzend Calcium und Vitamin D erhalten, wenn eine unzureichende Aufnahme über die Nahrung erfolgt (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei älteren Patienten

In klinischen Studien bestand kein altersbedingter Unterschied beim Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofil von Alendronat. Eine Dosisanpassung ist daher bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Anwendung bei Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) > 35 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund mangelnder Erfahrung wird Alendronat bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer glomerulären Filtrationsrate von < 35 ml/min 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 auch Abschnitt 5.1).

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.

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.
 - Hypocalcämie.
- Siehe auch Abschnitt 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alendronat kann lokale Irritationen an den Schleimhäuten des oberen Gastrointestinaltraktes verursachen. Wegen der möglichen Verschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung sollte Alendronat bei Patienten mit aktiven gastrointestinalen Erkrankungen, wie Dysphagie, Erkrankungen des Ösophagus, Gastritis, Duodenitis, Ulcera

oder mit kürzlich aufgetretenen, schweren gastrointestinalen Erkrankungen (innerhalb des letzten Jahres) wie z.B. peptisches Ulcus, aktive gastrointestinale Blutungen oder chirurgische Eingriffe im oberen Gastrointestinaltrakt, außer Pyloroplastik, nur unter besonderer Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus sollte der verordnende Arzt den Nutzen und die möglichen Risiken von Alendronat jeweils individuell abwägen.

Ösophageale Reaktionen, wie Ösophagitis, ösophageale Ulcera und ösophageale Erosionen, selten gefolgt von ösophagealen Strikturen, wurden bei Patienten unter der Einnahme von Alendronat berichtet (teilweise waren diese schwerwiegend und erforderten eine Krankenhauseinweisung). Der Arzt soll deshalb aufmerksam auf alle Anzeichen und Symptome achten, die auf mögliche ösophageale Reaktionen hinweisen, und die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, beim Auftreten von Symptomen ösophagealer Irritation wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken oder retrosternale Schmerzen, neues oder sich verschlimmerndes Sodbrennen das Arzneimittel abzusetzen und ärztliche Beratung einzuholen.

Das Risiko schwerer ösophagealer Nebenwirkungen scheint bei Patienten erhöht zu sein, die das Arzneimittel nicht korrekt einnehmen und/oder es nach dem Auftreten von Symptomen, die auf eine ösophageale Irritation hinweisen, weiter einnehmen. 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 selten (nach Markteinführung) Magen- und Duodenalulcera, manche schwerwiegend und mit Komplikationen, berichtet.

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 bei Osteoporosepatienten unter oralen Bisphosphonaten berichtet.

Bei der Beurteilung des individuellen Risikos für die Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers sollten folgende Risikofaktoren beachtet werden:

- Potenz des Bisphosphonats (am höchsten für Zoledronsäure), Art der Anwendung (siehe oben) und kumulative Dosis
- Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Kortikosteroide, Rauchen
- Zahnerkrankungen in der Krankengeschichte, schlechte Mundhygiene, Parodontitis, invasive zahnärztliche Eingriffe und schlecht angepasster Zahnersatz.

Bei Patienten mit einer schlechten Zahngesundheit sollte eine zahnärztliche Unter-

suchung mit geeigneten Präventionsmaßnahmen vor einer Behandlung mit Bisphosphonaten in Betracht gezogen werden.

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

Die klinische Einschätzung durch den behandelnden Arzt ist maßgebend für die Therapieplanung bei jedem Patienten auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.

Während einer Bisphosphonat-Behandlung sollten alle Patienten zu einer guten Mundhygiene sowie zu regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen beim Zahnarzt angehalten werden und sie sollten über alle oralen Symptome wie bewegliche Zähne, Schmerzen oder Schwellungen berichten.

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 oder einem anderen Bisphosphonat wieder aufgenommen wurde.

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

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. Manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leisten-schmerzen Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur, oft

im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie-Fraktur in bildgebenden Verfahren. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurfraktur 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 Leistschmerzen zu berichten, und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Alendronat wird für Patienten mit Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 35 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Aufgrund der Stimulation der Knochenmineralisation durch Alendronat können Abnahmen des Serum-Calciums und -Phosphats auftreten, insbesondere bei Patienten unter Glukokortikoidbehandlung, bei denen die Calciumresorption vermindert sein kann. Diese Veränderungen sind üblicherweise gering und asymptomatisch. Jedoch wurden selten Fälle symptomatischer Hypocalcämie berichtet, manche auch schwer, die oft bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Faktoren auftraten (z. B. Hypoparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel und Calcium-Malabsorption).

Eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D ist bei Patienten unter Glukokortikoiden besonders wichtig.

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme können Nahrungsmittel und Getränke (einschließlich Mineralwasser), Calciumpräparate, Antazida und einige orale Arzneimittel die Resorption

von Alendronat beeinträchtigen. Daher sollten die Patienten nach der Einnahme des Arzneimittels 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 Alendronat. Unerwünschte Ereignisse, die auf diese kombinierte Anwendung zurückzuführen waren, wurden nicht beobachtet.

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

Obwohl spezifische Interaktionsstudien nicht durchgeführt wurden, wurde Alendronat 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

Alendronat sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es liegen keine geeigneten Daten zur Anwendung von Alendronat bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien lassen keinen Hinweis auf direkt schädigende Wirkungen im Hinblick auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale oder postnatale Entwicklung erkennen. Alendronat, das an trächtige Ratten verabreicht wurde, verursachte Dystokie, die mit einer Hypocalcämie in Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alendronat in die Muttermilch übergeht. Angesichts der Indikation sollte Alendronat von stillenden Frauen nicht eingenommen werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch wurden bestimmte Nebenwirkungen unter Alendronsäure berichtet, welche die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen einiger Patienten beeinträchtigen können. Die Reaktion auf Alendronsäure Heumann kann individuell verschieden ausfallen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

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

In zwei 3-Jahres-Studien mit praktisch identischem Design bei postmenopausalen Frauen (Alendronat 10 mg: n = 196; Placebo: n = 397) waren die globalen Sicher-

heitsprofile von 10 mg Alendronat täglich und Placebo vergleichbar.

Unerwünschte Ereignisse, bei denen ein Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation 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 beiden Behandlungsgruppen auftraten, oder in den 3-Jahres-Studien mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ bei den mit Alendronat 10 mg/Tag behandelten Patienten und häufiger als bei den Patienten, die Placebo erhielten, auftraten:

Siehe Tabelle rechts

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

(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)

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Symptomatische Hypocalcämie, meist bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Faktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen.

Augenerkrankungen

Selten: Uveitis, Skleritis, Episkleritis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Dyspepsie, Obstipation, Diarrhö, Flatulenz, Ösophagusulcera*, Dysphagie*, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen.

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

Selten: Ösophagusstriktur*, oropharyngeale Ulceration*, Perforationen, Ulcera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt (siehe Abschnitt 4.4).

* Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, Pruritus, Erythem.

Selten: Ausschlag mit Photosensitivität.

Sehr selten, einschließlich Einzelfälle:

Einzelfälle schwerer Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Muskuloskelettaler (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-) Schmerz.

Selten: Osteonekrose des Kiefers^{1,2}.

	1-Jahres-Studie		3-Jahres-Studien	
	Alendronat 70 mg 1-mal wöchentlich (n = 519) %	Alendronat 10 mg/Tag (n = 370) %	Alendronat 10 mg/Tag (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
Gastrointestinal				
Bauchschmerzen	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
Saures Aufstoßen	1,9	2,4	2,0	4,3
Übelkeit	1,9	2,4	3,6	4,0
Aufgetriebenes Abdomen	1,0	1,4	1,0	0,8
Obstipation	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarrhö	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysphagie	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulenz	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
Magenulkus	0,0	1,1	0,0	0,0
Ösophagusulkus	0,0	0,0	1,5	0,0
Bewegungsapparat				
Schmerzen am Bewegungsapparat (Knochen, Muskeln oder Gelenke)	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkrämpfe	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurologisch				
Kopfschmerzen	0,4	0,3	2,6	1,5

Sehr selten: Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate).

- ¹ siehe Abschnitt 4.4
- ² Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung beobachtet. Die Häufigkeit „selten“ wurde auf Grundlage relevanter klinischer Studien geschätzt.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Vorübergehende Symptome einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), üblicherweise bei Therapiebeginn.

Nach Markteinführung wurden folgende Reaktionen berichtet (Häufigkeit unbekannt):

Erkrankungen des Nervensystems

Schwindel, Dysgeusie.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Vertigo.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Alopezie.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelenkschwellungen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Asthenie, peripheres Ödem.

Laborwerte

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

Nach Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet (Häufigkeit selten): Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

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, Webseite: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Infolge einer oralen Überdosierung können Hypocalcämie, Hypophosphatämie und Beschwerden im oberen Gastrointestinaltrakt wie Magenverstimmung, Sodbrennen, Ösophagitis, Gastritis oder Ulcera auftreten. Spezifische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosierung mit Alendronat liegen nicht vor. Milch oder Antacida sollten gegeben werden, um Alendronat 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: Bisphosphonate, zur Behandlung von Knochenkrankungen
ATC-Code: M05BA04

Der Wirkstoff von Alendronsäure Heumann Tabletten, Natriumalendronat $\times 3 \text{ H}_2\text{O}$, ist ein Bisphosphonat, das die durch Osteoklasten vermittelte Knochenresorption hemmt, ohne eine direkte Wirkung auf die Knochenbildung auszuüben. Studien zur Präklinik zeigten, dass Alendronat 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 Alendronat gebildeter Knochen ist von normaler Qualität.

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 Alendronat auf Knochenmasse und Frakturinzidenz 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 betrug der mittlere Anstieg der Knochendichte mit Alendronat 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 Alendronat behandelten Gruppe wurde im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine Reduktion um 48% (Alendronat 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 Femurhals und des gesamten Körpers wurde aufrechterhalten.

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

- FIT 1: Eine Drei-Jahres-Studie an 2.027 Patientinnen mit mindestens einer vorbestehenden Wirbel-(Kompressions-)Fraktur. In dieser Studie reduzierte die tägliche Gabe von Alendronat das Auftreten von mindestens einer neuen Wirbelfraktur um 47% (Alendronat 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 Vier-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 (Alendronat 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 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 Knochen turnover. Die Inzidenz neuer Wirbelfrakturen wurde als Sicherheitsvariable evaluiert. In einer retrospektiven Analyse (mittels quantitativer Radiographie bestimmt) wurde bei den mit Alendronat behandelten Patienten eine einzige neue Fraktur (0,8%) festgestellt, unter Placebo dagegen 6 neue Frakturen (7,1%) ($p = 0,017$). Die Körpergröße hatte nach der Behandlung mit Alendronat weniger stark abgenommen als unter Placebo (-0,6 mm beziehungsweise -2,4 mm, $p = 0,02$). Ein Effekt auf Hüftfrakturen 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 Calcium 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 ≥ 65 Jahre), Geschlecht, BMD-Ausgangswert, anfänglichem Knochen turnover oder Begleittherapien mit einer Reihe häufiger Arzneimittel. Bei den Patienten, die Alendronat in Dosen bis zu 10 mg täglich erhielten und bei denen nach einem Jahr eine Biopsie durchgeführt wurde, wurden keine Anzeichen für eine Störung der Knochenmineralisation festgestellt.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bezogen auf eine intravenöse Referenzdosis betrug die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Alendronat bei Frauen 0,64% für Dosen zwischen 5 und 70 mg nach nächtlichem Fasten und zwei Stunden vor Aufnahme eines standardisierten Frühstückstücks. Die Bioverfügbarkeit nahm entsprechend auf etwa 0,46% und 0,39% ab, wenn Alendronat eine oder eine halbe Stunde vor einem standardisierten Frühstück verabreicht wurde. In Osteoporosestudien war Alendronat wirksam, wenn es mindestens 30 Minuten vor dem ersten Essen oder Trinken des Tages verabreicht wurde.

Die Bioverfügbarkeit war minimal, wenn Alendronat mit oder bis zu zwei Stunden nach einem standardisierten Frühstück verabreicht wurde. Die gemeinsame Einnahme von Alendronat 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 Alendronat (Anstieg im Mittel im Bereich von 20% bis 44%).

Verteilung

Studien an Ratten haben ergeben, dass Alendronat 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 Alendronat bei Mensch oder Tier metabolisiert wird.

Elimination

Nach intravenöser Gabe einer einzelnen Dosis von ¹⁴C-Alendronat 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 Alendronat 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 Alendronat aus dem Skelett auf über zehn Jahre geschätzt. Alendronat 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.

Charakteristika beim Patienten

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 Alendronat, 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 Alendronat im Knochen zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten auf Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur chronischen Toxizität, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien an Ratten zeigten, dass die Verabreichung von Alendronat an trächtige Ratten mit dem Auftreten von Dystokie bei den Muttertieren 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 × 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

02/2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt