

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Tevanate® 10 mg Tabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 10 mg Alendronsäure (entsprechend 11,6 mg Mononatriumalendronat-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette.

Weiß bis gebrochen weiß Tablette mit einer Prägung „T“ auf der einen und „10“ auf der anderen Seite.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

**Tevanate®** wird angewendet zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen.

Alendronsäure verringert das Risiko von Frakturen an der Wirbelsäule und Hüfte.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg einmal täglich.

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

**Maßnahmen, um eine ausreichende Resorption von Alendronsäure zu gewährleisten**

Alendronsäure 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 den Transport in den Magen zu erleichtern und somit das Potenzial für lokale und ösophageale Reizungen/Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4):

- Alendronsäure soll nur nach dem ersten täglichen Aufstehen mit einem vollen Glas Leitungswasser (mindestens 200 ml) eingenommen werden.
- Die Patienten sollen Alendronsäure-Tabletten nur als Ganzes schlucken. Die Patienten sollen die Tablette nicht zerdrücken, kauen oder die Tablette im Mund zergehen lassen, da ein Risiko für oropharyngeale Ulzera besteht.
- Die Patienten sollen sich bis nach der ersten Nahrungsaufnahme des Tages, die frühestens 30 Minuten nach der Tabletteneinnahme erfolgen sollte, nicht hinlegen (im Sitzen oder Stehen aufgerichtet bleiben).

- Die Patienten sollen sich mindestens 30 Minuten nach Einnahme von Alendronsäure nicht hinlegen.
- Alendronsäure soll nicht vor dem Schlafengehen oder vor dem Aufstehen eingenommen werden.

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

**Ältere Patienten**

In klinischen Studien gab es keinen altersabhängigen Unterschied bei dem Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofil von Alendronsäure. Daher ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht erforderlich.

**Niereninsuffizienz**

Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate größer als 35 ml/min ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Alendronsäure wird für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als 35 ml/min auf Grund mangelnder Erfahrung nicht empfohlen.

**Kinder und Jugendliche**

Alendronsäure 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 Anwendung von Alendronsäure 10 mg bei glucocortikoidinduzierter Osteoporose wurde nicht untersucht.

**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.
- Hypokalzämie.
- siehe auch Abschnitt 4.4.

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

Alendronsäure kann lokale Irritationen an den Schleimhäuten des oberen Gastrointestinaltraktes verursachen. Auf Grund der möglichen Verschlechterung der zu Grunde liegenden Erkrankung sollte Alendronsäure bei Patienten mit aktiven Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes wie Dysphagie, Erkrankungen des Ösophagus, Gastritis, Duodenitis, Ulzera 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 individuell abwägen.

Ösophageale Reaktionen (manchmal schwerwiegend und eine Krankenhauseinweisung erfordernd) wie Ösophagitis, ösophageale Ulzera und ösophageale Erosionen, selten gefolgt von Ösophagusstriktur, wurden bei Patienten unter Einnahme von Alendronsäure berichtet. Der Arzt sollte daher aufmerksam auf alle Anzeichen oder Symptome achten, die auf mögliche ösophageale Reaktionen hinweisen und die Patienten sollten 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.

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 werden und vom Patienten verstanden werden (siehe Abschnitt 4.2). 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 Markteinführung) selten Magen- und Darmulzera, manchmal schwerwiegend und mit Komplikationen, berichtet.

Osteonekrosen des Kiefers, üblicherweise im Zusammenhang mit Zahnverlust und/oder lokalen Infektionen (einschließlich Osteomyelitis), wurden bei Patienten mit Tumorerkrankungen im Rahmen der Behandlung einschließlich einer intravenösen Erstbehandlung mit Bisphosphonaten berichtet. Viele dieser Patienten erhielten ebenfalls eine Chemotherapie oder Kortikosteroide. Über eine Osteonekrose des Kiefers wurde ebenfalls bei Osteoporose-Patienten berichtet, die Bisphosphonate oral erhielten.

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

- Wirksamkeit des Bisphosphonats (am größten bei Zoledronsäure), Verabreichungsweg (siehe oben) und kumulative Dosis
- Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Kortikosteroide, 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 Bisphosphonaten einer zahnärztlichen Untersuchung mit geeigneten präventiven Maßnahmen unterziehen.

Während der Behandlung sollten diese Patienten möglichst einen zahnärztlichen Eingriff vermeiden. Bei Patienten, die eine

# Tevanate® 10 mg Tabletten



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 eine Osteonekrose des Kiefers verringert.

Die klinische Beurteilung des Behandlungsschemas sollte vom behandelnden Arzt für jeden Patienten nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung 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.

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

Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen wurden bei Patienten unter 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 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 Leistschmerzen 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 Leistschmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

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

Die Patienten sollen angewiesen werden, dass sie beim Versäumnis der Einnahme einer Dosis Alendronsäure 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 von einer Tablette pro Tag planmäßig weiterführen.

Alendronsäure 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 Östrogenmangel und Alter sollten berücksichtigt werden.

Eine bestehende Hypokalzämie 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 ebenfalls angemessen behandelt werden. Bei Patienten mit diesen Erkrankungen sollten unter der Therapie mit Alendronsäure das Serum-Kalzium sowie Symptome einer Hypokalzämie überwacht werden.

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

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nahrungsmittel und Getränke (einschließlich Mineralwasser), Kalzium-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 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 Alendronsäure. Nebenwirkungen, 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 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

Alendronsäure darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Alendronsäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale oder postnatale Entwicklung. Alendronsäure, das an trächtige Ratten verabreicht wurde, verursachte Dystokie, die mit einer Hypokalzämie in Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 5.3).

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alendronsäure in die Muttermilch übergeht. Alendronsäure soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch wurden bestimmte Nebenwirkungen unter Alendronsäure berichtet, welche die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen mancher 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 70 mg (n = 519) und Alendronsäure 10 mg täglich (n = 370) vergleichbar.

In zwei Drei-Jahres-Studien mit praktisch identischem Design war das generelle Verträglichkeitsprofil von 10 mg Alendronsäure/Tag und Placebo bei postmenopausalen

Tabelle 1

|   | Ein-Jahres-Studie   |  | Drei-Jahres-Studien                              |                           |
|---|---|--|--|---------------------------|
|   | Alendronsäure<br>einmal<br>wöchentlich<br>70 mg<br>(n = 519)<br>% | Alendronsäure<br>10 mg täglich<br>(n = 370)<br>% | Alendronsäure<br>10 mg täglich<br>(n = 196)<br>% | Placebo<br>(n = 397)<br>% |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                |   |  |  |                           |
| – 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                       |
| – Diarrhoe  | 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                       |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b> |   |  |  |                           |
| – muskuloskelettaler (Knochen, Muskel oder Gelenk) Schmerz    | 2,9   | 3,2  | 4,1  | 2,5                       |
| – Muskelkrampf  | 0,2   | 1,1  | 0,0  | 1,0                       |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                         |   |  |  |                           |
| – Kopfschmerzen   | 0,4   | 0,3  | 2,6  | 1,5                       |

Frauen (Alendronsäure 10 mg: n = 196, Placebo: n = 397) ähnlich.

Nebenwirkungen, bei denen ein Kausalzusammenhang mit dem Arzneimittel von den Prüfarzten als möglich, wahrscheinlich oder sicher bewertet wurde, sind nachstehend aufgeführt, sofern sie in der Ein-Jahres-Studie mit einer Häufigkeit von  $\geq 1\%$  in einer der beiden Behandlungsgruppen auftraten oder in den Drei-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.

Siehe Tabelle 1

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden außerdem in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung beobachtet:

Die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse wurden wie folgt klassifiziert: 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)

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

#### 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

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

Spezifische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosierung mit Alendronsäure liegen nicht vor. Milch oder Antacida sollten eingenommen 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: Arzneimittel zur Behandlung von Knochenkrankungen, Bisphosphonate  
ATC-Code: M05BA04

Alendronsäure ist ein Amino-Bisphosphonat, das in Tierstudien zwischen Osteoklasten in Bereichen der Knochenresorption abgelagert wurde. Es hemmt die Knochenresorption ohne direkten Einfluss auf die Knochenneubildung. Da Knochenresorption und Knochenneubildung miteinander gekoppelt sind, ist auch die Knochenneubildung herabgesetzt, aber in geringerem Ausmaß als

die Resorption; dies führt zu einer progressiven Zunahme von Knochenmasse mit einer normalen Knochenstruktur. Alendronsäure wird in der Knochenmatrix gespeichert, wo es pharmakologisch inaktiv ist.

Bei Ratten war die niedrigste Alendronsäure-Dosis, welche die Knochenmineralisation beeinflusste (und zu Osteomalazie führte), um den Faktor 6000 größer als die antiresorptive Dosis. Diese Daten weisen darauf hin, dass die Entwicklung einer Osteomalazie infolge der Gabe von Alendronsäure in therapeutischen Dosen sehr unwahrscheinlich ist.

#### Osteoporose bei postmenopausalen Frauen

Die Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Alendronsäure führt zu biochemischen Veränderungen, die auf eine dosisabhängige Hemmung der Knochenresorption hinweisen.

In Untersuchungen über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren führte die Gabe von 10 mg Alendronsäure/Tag über 3–6 Monate zu einer Verminderung der biochemischen Marker der Knochenresorption um ungefähr 50–70% bis auf ein Niveau, das dem bei gesunden prämenopausalen Frauen entspricht. In ähnlicher Weise wurden die Marker für Knochenneubildung nach 6–12 Monaten um 25–50% reduziert. Das neue Niveau von Knochenresorption und Knochenneubildung blieb für die restliche Dauer der Alendronsäure-Behandlung bestehen.

#### Auswirkungen auf die Knochendichte

In klinischen Studien führte die Gabe von 10 mg Alendronsäure einmal täglich über 3 Jahre zu einer Erhöhung der Knochendichte (BMD) bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose. Nach 3-jähriger Behandlung mit 10 mg Alendronsäure einmal täglich betrug die Steigerung der BMD (im Vergleich zu Placebo) ungefähr 8,8% an der Lendenwirbelsäule, 5,9% am Femurhals, 7,8% am Trochanter, 2,2% am Unterarm und 2,5% im gesamten Körper. In einer 2-jährigen Verlängerung dieser Studien führte die Behandlung mit 10 mg Alendronsäure einmal täglich zu einer fortgesetzten Zunahme der BMD an Wirbelsäule und Trochanter (zusätzliches absolutes Wachstum zwischen 3 und 5 Jahren: Wirbelsäule 0,94%, Trochanter 0,88%). Die BMD an Femurhals, Unterarm und im gesamten Körper wurde aufrecht erhalten.

Die Wirkung von Alendronsäure war unabhängig von Alter, ethnischer Zugehörigkeit, ursprünglicher Knochenumsatzrate, Nierenfunktion und der Anwendung zusammen mit einer breiten Palette anderer Arzneimittel.

Nach Absetzen von Alendronsäure nach einer Behandlung von 1–2 Jahren wurden weder eine weitere Zunahme der Knochenmasse, noch ein beschleunigter Knochenverlust beobachtet. Diese Daten weisen darauf hin, dass die tägliche Behandlung mit Alendronsäure fortgesetzt werden muss, um eine progressive Zunahme der Knochenmasse zu erzielen.



# Tevanate® 10 mg Tabletten



Tabelle 2

| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>   |   |
|--|---|
| selten   | Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem   |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>   |   |
| selten   | symptomatische Hypokalzämie, häufig in Verbindung mit entsprechenden Risikofaktoren <sup>§</sup>  |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>  |   |
| häufig   | Kopfschmerzen, Schwindel <sup>†</sup>   |
| gelegentlich   | Dysgeusie <sup>†</sup>  |
| <b>Augenerkrankungen</b>   |   |
| gelegentlich   | Augenentzündung (Uveitis, Skleritis, Episkleritis)  |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>  |   |
| häufig   | Vertigo <sup>†</sup>  |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>   |   |
| häufig   | Bauchschmerzen, Dyspepsie, Obstipation, Diarrhoe, Flatulenz, ösophageales Ulkus*, Dysphagie*, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen                                    |
| gelegentlich   | Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis*, ösophageale Erosionen*, Teerstuhl <sup>†</sup>  |
| selten   | Ösophagusstriktur*, oropharyngeale Ulzeration*, Perforation, Ulzera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt <sup>§</sup>  |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>  |   |
| häufig   | Alopezie <sup>†</sup> , Pruritus <sup>†</sup>   |
| gelegentlich   | Hautausschlag, Erythem  |
| selten   | Ausschlag mit Photosensibilität, schwere Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse <sup>†</sup>                            |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>  |   |
| sehr häufig  | muskuloskelettaler (Knochen, Muskel oder Gelenk) Schmerz, der manchmal schwerwiegend sein kann <sup>§</sup>   |
| häufig   | Gelenkschwellungen <sup>†</sup>   |
| selten   | Osteonekrose des Kiefers <sup>‡§</sup> , atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate) <sup>⊥</sup> |
| sehr selten  | Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)  |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>  |   |
| häufig   | Asthenie <sup>†</sup> , peripheres Ödem <sup>†</sup>  |
| gelegentlich   | vorübergehende Symptome einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), üblicherweise in Verbindung mit dem Therapiebeginn <sup>†</sup>               |
| <sup>§</sup> Siehe Abschnitt 4.4.<br><sup>†</sup> Die Häufigkeiten waren in klinischen Studien in der Arzneimittel- und der Placebogruppe ähnlich.<br><sup>*</sup> Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.<br><sup>‡</sup> Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung identifiziert. Die Häufigkeit „selten“ wurde auf Grundlage relevanter klinischer Studien geschätzt.<br><sup>⊥</sup> Wurde im Rahmen von Erfahrungen nach der Markteinführung identifiziert. |   |

## Auswirkungen auf die Inzidenz von Frakturen

Alendronsäure bewirkte bei Patienten ohne frühere Frakturen und solchen mit früheren Wirbelfrakturen die gleiche Senkung der Inzidenz von vertebrealen und nicht-vertebrealen Frakturen.

Eine Analyse des aus drei Jahren zusammengefassten Datenmaterials der zwei größten Studien, in deren Verlauf postmenopausalen Frauen verschiedene Alendronsäure-Dosen verabreicht wurden, erbrachte folgende Ergebnisse: Eine Reduktion um 48 % bei den Patienten, die eine oder mehrere Wirbelfrakturen erlitten hatten (Alendronsäure 3,2 % vs. Placebo 6,2 %). Bei Patienten

mit Wirbelfraktur war der Verlust an Körpergröße bei den mit Alendronsäure behandelten geringer (5,9 mm vs. 23,3 mm). Aus dem gesammelten Datenmaterial aus 5 Studien mit 2–3 Jahren Dauer ergab sich eine Reduktion der Anzahl der nicht-vertebrealen Frakturen um 29 % (Alendronsäure 9,0 % vs. Placebo 12,6 %).

Eine Behandlung mit Alendronsäure über 3 Jahre (5 mg/Tag während der ersten zwei Jahre, 10 mg/Tag im 3. Jahr) führte bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (die bereits mindestens 1 Kompressionsfraktur der Wirbelsäule erlitten hatten) zu einer Verringerung der Inzidenz von Frakturen wie folgt:

Anteil der Patienten, bei denen mindestens eine neue Wirbelfraktur auftrat (Alendronsäure 8,0 % gegenüber Placebo 15,0 %; Reduktion um 47 %); mindestens 2 neue Wirbelfrakturen (0,5 % vs. 4,9 %; Reduktion um 90 %); alle klinischen (d. h. schmerzhaften) Frakturen (13,7 % vs. 18,3 %; Reduktion um 28 %); Hüftfraktur (1,1 % vs. 2,2 %; Reduktion um 51 %); und Handgelenks(Unterarm)-Fraktur (2,2 % vs. 4,1 %; Reduktion um 48 %).

## Knochenhistologie

Knochenhistologische Untersuchungen an 270 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, die mit Alendronsäure in Dosierungen von 1–20 mg/Tag über 1–3 Jahre behandelt wurden, zeigten eine normale Mineralisierung und Struktur sowie die erwartete Abnahme des Knochenumsatzes im Vergleich zur Placebogruppe.

## 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

Die orale Bioverfügbarkeit von Alendronsäure bei Frauen beträgt 0,7 % für Dosen zwischen 5 mg und 40 mg bei Einnahme nach nächtlichem Fasten und zwei Stunden vor Aufnahme eines standardisierten Frühstücks. Die orale Bioverfügbarkeit bei Männern (0,6 %) entspricht ungefähr der bei Frauen. Wird Alendronsäure ½-1 Stunde vor einem standardisierten Frühstück eingenommen, ist die Bioverfügbarkeit um ungefähr 40 % verringert. Wird Alendronsäure mit oder bis zu 2 Stunden nach einem standardisierten Frühstück eingenommen, ist die Bioverfügbarkeit vernachlässigbar. Kaffee und Orangensaft reduzierten die Bioverfügbarkeit um ungefähr 60 % (siehe Abschnitt 4.2).

Bei gesunden Probanden beeinflusste oral gegebenes Prednisolon (20 mg dreimal täglich über 5 Tage) die orale Bioverfügbarkeit von Alendronsäure nicht signifikant (durchschnittliche Zunahme um 20–44 %).

### Verteilung

Die Proteinbindung beträgt ungefähr 78 %. Präklinische Studien zeigen, dass sich Alendronsäure im Weichteilgewebe verteilt und dann rasch in die Knochen umverteilt wird, wo es gebunden oder mit dem Urin ausgeschieden wird. Das Steady-State-Verteilungsvolumen im Körpergewebe beläuft sich auf mindestens 28 Liter (22–35 Liter). Die Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs nach einer oralen therapeutischen Dosis liegen unter der Nachweisgrenze (< 5 ng/ml).

### Biotransformation

Es sind keine Metaboliten von Alendronsäure bekannt.

### Elimination

Ungefähr 50 % von C<sup>14</sup>-markierter Alendronsäure wird innerhalb von 72 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Wenig oder keine Radioaktivität wurde in den Faeces

wiedergefunden. Der übrige Teil wird im Knochengewebe abgelagert, wo er inaktiv ist. Nach einer einzelnen intravenösen Gabe von 10 mg beträgt die renale Clearance 71 ml/min. Innerhalb von 6 Stunden nach intravenöser Verabreichung fielen die Plasmakonzentrationen um mehr als 95 % ab. Darauf folgt eine langsame Freisetzung von Alendronsäure aus dem Skelett. Die geschätzte Halbwertszeit beträgt daher > 10 Jahre.

#### Risikogruppen

Präklinische Untersuchungen zeigen, dass der Wirkstoff, der nicht in den Knochen abgelagert wird, schnell mit dem Urin ausgeschieden wird. Nach chronischer Gabe kumulativer i. v. Dosen bis zu 35 mg/kg bei Tieren wurde keine Sättigung der Knochenaufnahmefähigkeit beobachtet. Bei Tieren war die Elimination von Alendronsäure über die Nieren bei eingeschränkter Nierenfunktion verringert. Entsprechende Informationen liegen für Menschen nicht vor; jedoch sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer größeren Akkumulation von Alendronsäure im Knochen gerechnet werden (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 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

Hyprolose (5,0–16,0 % Hydroxypropoxy-Gruppen)  
Hyprolose  
gefälltes Siliciumdioxid  
Natriumstearylummarat (Ph. Eur.)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/Aluminium Blisterpackungen mit 14, 56, 112 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

60261.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
10. Oktober 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. November 2007

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt