

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Tevanate® 70 mg Tabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 70 mg Alendronsäure (entsprechend 81,2 mg Mononatriumalendronat 1 H<sub>2</sub>O).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

Weiß bis gebrochen weiß, flache, runde Tablette mit abgeschrägten Kanten, auf einer Seite mit der Prägung „T“, auf der anderen Seite glatt.

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

Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen.

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

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

Die empfohlene Dosierung beträgt eine 70-mg-Tablette einmal wöchentlich.

**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 möglicherweise die Resorption von Alendronsäure beeinträchtigen (siehe unter 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 unter Abschnitt 4.4)**

Alendronsäure soll nur nach dem ersten täglichen Aufstehen mit einem vollen Glas Wasser (mindestens 200 ml) geschluckt werden.

Die Patienten sollen Alendronsäure-Tabletten 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 Einnahme der Tablette erfolgen soll, nicht hinlegen.

Die Patienten sollen sich mindestens 30 Minuten nach Einnahme von Alendronsäure nicht hinlegen.

Alendronsäure soll nicht vor dem Schlafengehen oder vor dem ersten täglichen Aufstehen eingenommen werden.

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

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.

**Anwendung bei älteren Patienten**

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

**Anwendung bei 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.

**Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

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).

Alendronsäure 70 mg Tabletten wurden nicht im Rahmen der Behandlung der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose untersucht.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Erkrankungen 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
- Überempfindlichkeit gegenüber Alendronsäure oder einen der sonstigen Bestandteile
- Hypokalzämie
- siehe auch unter Abschnitt 4.4

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

Alendronsäure kann lokale Irritationen an den Schleimhäuten des oberen Gastrointestinaltrakts verursachen. Auf Grund der möglichen Verschlechterung der zu Grunde liegenden Erkrankung sollte Alendronsäure bei Patienten mit aktiven gastrointestinalen Erkrankungen 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 verabreicht werden (siehe unter Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus sollte der verordnende Arzt den Nutzen und die möglichen Risiken von Alendronat individuell abwägen.

Ösophageale Reaktionen wie Ösophagitis, ösophageale Ulzera und ösophageale Erosionen, selten gefolgt von ösophagealen Strikturen, wurden bei Patienten unter der Einnahme von Alendronsäure 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 unter 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 Duodenalulzera, manche schwerwiegend und mit Komplikationen, berichtet. Ein Kausalzusammenhang kann nicht ausgeschlossen werden.

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 Woche planmäßig am dafür vorgesehenen Wochentag weiterführen.

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

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

Eine bestehende Hypokalzämie muss ausgeglichen werden, bevor die Therapie mit Alendronsäure begonnen wird (siehe unter Abschnitt 4.3). Andere Störungen des Mineralstoffwechsels (wie Vitamin D-Mangel und Hypoparathyreoidismus), sollten ebenfalls adäquat behandelt werden. Bei Patienten mit diesen Erkrankungen sollte unter der Therapie mit Alendronsäure das Serumkalzium sowie Symptome einer Hypokalzämie überwacht werden.

Auf Grund der positiven Wirkung von Alendronsäure auf die Knochenmineralisation kann eine Abnahme des Serumkalziums und -Phosphats auftreten. Diese Veränderungen sind normalerweise gering und asymptomatisch. In seltenen Fällen wurde jedoch über symptomatische Hypokalzämien berichtet, die gelegentlich schwer

# Tevanate® 70 mg Tabletten



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 unter Therapie mit Glukokortikoiden besonders wichtig.

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 Leistenschmerzen oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie Fraktur in bildgebenden Verfahren Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls untersucht werden. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen ist ebenfalls berichtet worden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Betracht gezogen werden.

Während einer Behandlung mit Bisphosphonaten sollte den Patienten geraten werden, über jegliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Osteonekrosen des Kiefers, üblicherweise in Zusammenhang mit Zahnverlust und/oder lokalen Infektionen (einschließlich Osteomyelitis) wurden bei Patienten mit Tumor-erkrankungen 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, die Bisphosphonate oral erhielten, berichtet.

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 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.

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

## 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 sollten die Patienten nach der Einnahme des Arzneimittels mindestens 30 Minuten warten, bevor sie andere Arzneimittel einnehmen (siehe unter Abschnitt 4.2 und unter Abschnitt 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 Schwangerschaft und Stillzeit

### Anwendung während der Schwangerschaft

Alendronsäure darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Alendronsäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale oder postnatale Entwicklung schließen. Alendronsäure, die an trächtige Ratten verabreicht wurde, verursachte Dystokie, die mit einer Hypokalzämie in Zusammenhang stand (siehe unter Abschnitt 5.3).

### Anwendung während der 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 70 mg Tabletten (n = 519) und Alendronsäure 10 mg/Tag (n = 370) vergleichbar.

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

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 auf Seite 3

Tabelle 1

	Ein-Jahres-Studie		Drei-Jahres-Studien	
	Alendronsäure 70 mg Tabletten (n = 519) %	Alendronsäure 10 mg/Tag (n = 370) %	Alendronsäure 10 mg/Tag (n = 196) %	Plazebo (n = 397) %
<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
Verstopfung	0,8	1,6	3,1	1,8
Durchfall	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 Knochenerkrankungen</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

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

**Sehr häufig** ( $\geq 1/10$ ), **häufig** ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), **gelegentlich** ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ), **selten** ( $\geq 1/10\,000$  bis  $< 1/1000$ ), **sehr selten** ( $< 1/10\,000$ ), **nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 2

#### 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 Ulzera auftreten.

Spezifische Erfahrungen zur Behandlung bei Überdosierung von 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: Bisphosphonat, zur Behandlung von Knochenerkrankungen  
ATC-Code: M05BA04

Der wirksame Bestandteil 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, die Rekrutierung und Anbindung der Osteoklasten sind jedoch nicht betroffen. Unter Therapie mit Alendronsäure gebildeter Knochen ist von normaler Qualität.

#### Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

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

Die therapeutische Gleichwertigkeit von Alendronsäure 70 mg Tabletten (n = 519) und Alendronsäure 10 mg täglich (n = 370) wurde in einer Ein-Jahres-Multicenter-Studie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose nachgewiesen. Die Anstiege über die Ausgangswerte der BMD (bone mineral density = BMD) an der Lendenwirbelsäule betrugen nach einem Jahr im Mittel 5,1 % (95 % CI: 4,8, 5,4 %) in der Gruppe mit 70 mg einmal wöchentlich und 5,4 % (95 % CI: 5,0, 5,8 %) in der Gruppe mit 10 mg täglich. Die mittleren BMD-Zunahmen betrugen 2,3 % bzw. 2,9 % am Femurhals und 2,9 % bzw. 3,1 % an der gesamten Hüfte für die mit der 70 mg-Tablette bzw. die mit 10 mg täglich behandelten Patientengruppen. Die zwei Behandlungsgruppen waren auch hinsichtlich der BMD-Zunahmen an anderen Skelettlökalisationen vergleichbar.

Die Wirkungen von Alendronsäure 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.

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 prädisponierenden Faktoren <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, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz, ösophageales Ulkus*, Dysphagie*, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen
Gelegentlich:	Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis*, ösophageale Erosionen*, Meläna <sup>†</sup>
Selten:	Ösophagusstriktur*, oropharyngeale Ulzerationen*, Perforationen, Ulzera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt (PUBs) <sup>§</sup> (siehe unter Abschnitt 4.4)

Fortsetzung auf Seite 4



# Tevanate® 70 mg Tabletten



## Fortsetzung Tabelle 2

<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 Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig:	musculoskelettaler (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>
<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.  
<sup>†</sup> Die Häufigkeiten waren in klinischen Studien in der Arzneimittel- und der Placebogruppe ähnlich.  
<sup>\*</sup> Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.  
<sup>‡</sup> Diese unerwünschte Wirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung identifiziert. Die Häufigkeit „selten“ wurde auf Grundlage relevanter klinischer Studien geschätzt.  
<sup>⊥</sup> Wurde im Rahmen von Erfahrungen nach der Markteinführung identifiziert.

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 % bzw. 7,8 % an Wirbelsäule, Femurhals bzw. 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 plazebokontrollierten Studien, bei denen Alendronsäure täglich (5 mg täglich über 2 Jahre und anschließend 10 mg täglich entweder über 1 oder 2 weitere Jahre) eingenommen wurde:

FIT 1: Eine Drei-Jahres-Studie an 2027 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 Vier-Jahres-Studie an 4432 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 % gegen-

über Placebo 2,2 %; Reduktion um 56 %) und in der Inzidenz von  $\geq 1$  Wirbelfraktur (2,9 % gegenüber 5,8 %; Reduktion um 50 %) beobachtet.

### 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 Alendronsäure bei Frauen 0,64 % für Dosen zwischen 5 und 70 mg nach nächtlichem Fasten und zwei Stunden vor Aufnahme eines standardisierten Frühstückes. 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 Osteoporosestudien 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 – beim Menschen mindestens 28 Liter. Die Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs 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 bei Mensch oder Tier metabolisiert wird.

### Ausscheidung

Nach intravenöser Gabe einer einzelnen Dosis von  $^{14}$ C-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.

### Spezielle Patientengruppen

Präklinische Studien haben gezeigt, dass der Wirkstoff, der 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 ist. Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine etwas erhöhte Kumulation von Alendronsäure im Knochen zu erwarten (siehe unter 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 Potenzial lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien an Ratten zeigten, dass die Verabreichung von Alendronsäure an trächtige Ratten mit dem Auftreten von Dystokie bei den Muttertieren einherging, die auf eine Hypokalzämie zurückzuführen war. In Studien verurachten

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  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blister.  
Blisterpackungen mit 4, 12 und 40 Tabletten.

### 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)

63936.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
3. April 2006  
Datum der Verlängerung der Zulassung:  
31. März 2009

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt