FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actonel® plus Calcium D 35 mg + 1000 mg/880 I.E. Filmtabletten + Brausegranulat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 35 mg Mononatriumrisedronat, entsprechend 32,5 mg Risedronsäure.
Ein Beutel Brausegranulat enthält 1000 mg Calcium, entsprechend 2500 mg Calciumcarbonat und 22 Mikrogramm (880 I.E.) Colecalciferol (Vitamin D_3).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 126,0 mg Lactose-Monohydrat, entsprechend 119,7 mg Lactose.
Jeder Beutel mit Brausegranulat enthält 163 mg Kalium, 1,7 mg Sucrose und 1,1 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette:
Ovale, hellorange Filmtablette mit der Gravur „RSN“ auf der einen Seite und „35 mg“ auf der anderen.

Brausegranulat:
Weißes Brausegranulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, zur Verringerung des Risikos für Wirbelkörperfrakturen.
Behandlung der manifesten postmenopausalen Osteoporose, zur Verringerung des Risikos für Hüftfrakturen (siehe Abschnitt 5.1).
Actonel plus Calcium D ist nur für solche Patienten bestimmt, bei denen die enthaltene Calcium- und Vitamin D_3-Menge als ausreichend zur Ergänzung des Bedarfs erachtet wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Actonel plus Calcium D ist ein Kombinationspräparat bestehend aus einer oder mehreren Filmtablette(n) Actonel 35 mg und Calcium/Vitamin D_3-Beuteln in einer Faltschachtel.

Dosierung

Für Erwachsene ist die empfohlene Dosis eine Actonel 35 mg Tablette am ersten Tag, gefolgt von täglich einem Beutel Calcium/Vitamin D_3 für die nächsten 6 Tage. Dieser siebentägige Zyklus wird anschließend jede Woche wiederholt, wobei stets mit einer Actonel 35 mg Tablette begonnen wird.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig, da Bioverfügbarkeit, Verteilung und Ausscheidung bei älteren (> 60 Jahre) und jüngeren Patienten vergleichbar sind. Dies wurde auch in der postmenopausalen Population für betagte Patienten im Alter von 75 Jahren und darüber nachgewiesen.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Für Patienten mit geringer bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Mononatriumrisedronat und Calcium/Vitamin D_3 sind bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Für Kinder unter 18 Jahren wird eine Einnahme von Mononatriumrisedronat aufgrund unzureichender Daten hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Actonel 35 mg (hellorange Tablette):
Die Actonel 35 mg Tablette sollte jede Woche am selben Wochentag eingenommen werden.
Die Resorption von Mononatriumrisedronat wird durch Nahrungsmittel beeinflusst, daher sollten Patienten zur Sicherstellung einer ausreichenden Resorption die Actonel 35 mg Filmtablette wie folgt einnehmen:

- Vor dem Frühstück: Mindestens 30 Minuten vor der ersten Aufnahme von Nahrung, anderen Arzneimitteln oder Getränken (ausgenommen gewöhnliches Trinkwasser).

Die Filmtablette muss im Ganzen geschluckt und darf nicht gelutscht oder gekaut werden. Um die Passage der Filmtablette in den Magen zu unterstützen, ist die Actonel 35 mg Filmtablette in aufrechter Körperhaltung einzunehmen, zusammen mit einem Glas gewöhnlichem Trinkwasser (≥ 120 ml). Patienten sollten sich nach der Tabletteneinnahme 30 Minuten lang nicht hinlegen (siehe Abschnitt 4.4).

Calcium/Vitamin D_3 (Beutel)
Die Calcium/Vitamin D_3 Beutel sollten, beginnend mit dem der Actonel 35 mg Tabletteneinnahme nachfolgenden Tag, täglich für 6 Tage genommen werden. Der Inhalt des Beutels sollte in ein Glas gewöhnliches Trinkwasser geschüttet, umgerührt und getrunken werden, sobald das Sprudeln aufgehört hat.

Die Patienten sollten für den Fall, dass sie die Einnahme der Actonel 35 mg Tablette versäumen, angewiesen werden, diese am nächsten Morgen entsprechend den Einnahmevorschriften einzunehmen. In diesem speziellen Fall sollten die Patienten dann den Calcium/Vitamin D_3 Beutel am darauffolgenden Tag nehmen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie niemals die Tablette und den Beutel am selben Tag nehmen sollten.

Für den Fall, dass eine Dosis an Calcium/Vitamin D_3 Beutel vergessen wurde, sollte der Patient angewiesen werden, mit der Einnahme eines Beutels pro Tag fortzufahren, beginnend am Tag, an dem er die vergessene Einnahme bemerkt. Patienten sind darauf hinzuweisen, keine zwei Beutel am selben Tag zu nehmen. Am Ende des wöchentlichen Einnahmezyklus sollten die verbliebenen Calcium/Vitamin D_3 Beutel verworfen werden.

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 Risedronat für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4)
Hyperkalzämie
Hyperkalzurie
Krankheiten und/oder Umstände (beispielsweise längere Immobilisierung), die mit Hyperkalzämie und/oder Hyperkalzurie einhergehen
Nephrolithiasis
Schwangerschaft und Stillzeit
Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
D-Hypervitaminose.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mononatriumrisedronat
Nahrungsmittel, Getränke (ausgenommen gewöhnliches Trinkwasser) und Arzneimittel mit mehrwertigen Kationen (z. B. Calcium, Magnesium, Eisen sowie Aluminium) können die Resorption von Mononatriumrisedronat beeinträchtigen und dürfen daher nicht gleichzeitig eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Mononatriumrisedronat Tablette (hellorange Tablette) sollte deshalb morgens spätestens 30 Minuten vor der ersten Aufnahme von Nahrung, anderen Arzneimitteln oder Getränken eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose ist mit dem Vorliegen eines erniedrigten Knochenmineralgehaltes (BMD) [T-Score an der Hüfte oder der Lendenwirbelsäule ≤ -2,5 Standardabweichungen (SD)] und/oder einer vorhandenen Fraktur verbunden.

Hohes Alter oder klinische Risikofaktoren für Frakturen alleine sind keine genügenden Gründe, eine Osteoporosebehandlung mit einem Bisphosphonat zu beginnen. Hinweise, die die Wirksamkeit von Bisphosphonaten einschließlich Mononatriumrisedronat bei sehr betagten Frauen (> 80 Jahre) unterstützen, sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

Bisphosphonate wurden mit Ösophagitis, Gastritis, ösophagealen und gastroduodenalen Ulzera in Verbindung gebracht. Vorsicht ist daher geboten:

- bei Patienten mit Ösophagus-Erkrankungen in der Anamnese, die die ösophageale Passage oder Entleerung verzögern, wie z. B. Striktur oder Achalasie
- bei Patienten, die nicht in der Lage sind, mindestens 30 Minuten lang nach Einnahme der Filmtablette aufrecht zu sitzen oder zu stehen
- falls Mononatriumrisedronat Patienten mit aktiven oder kürzlich aufgetretenen ösophagealen oder Oberbauchbeschwerden verordnet wird (eingeschlossen bekannter Barrett Ösophagus).

Der verordnende Arzt sollte die Patienten besonders auf die Beachtung der Einnahmevorschriften hinweisen und auf Anzeichen und Symptome einer möglichen ösophagealen Reaktion achten. Die Patienten sollten angewiesen werden, rechtzeitig ärztlichen Rat zu suchen, wenn sich bei ihnen Symptome einer Ösophagusreizung entwickeln wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken, retrosternale Schmerzen oder neu auftretendes oder sich verschlimmerndes Sodbrennen.

Eine Hypokalzämie ist vor Einleitung der Actonel plus Calcium D-Therapie zu behandeln. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels (wie Funktionsstörungen der Nebenschilddrüse, D-Hypovitaminose) sind bei Beginn der Actonel plus Calcium D-Therapie ebenfalls zu behandeln.

Über Osteonekrosen im Kieferbereich, üblicherweise im Zusammenhang mit einer Zahnextraktion

und/oder einer lokalen Infektion (einschließlich Osteomyelitis), wurde bei Krebspatienten berichtet, deren Behandlungsschemata vorwiegend intravenös verabreichte Bisphosphonate einschlossen. Viele dieser Patienten erhielten zusätzlich eine Chemotherapie und Glukokortikoide. Osteonekrosen des Kiefers wurden auch bei Osteoporosepatienten berichtet, die orale Bisphosphonate erhielten.

Bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren (z. B. Krebserkrankungen, Chemotherapie, Strahlentherapie, Glukokortikoide, schlechte Mundhygiene) sollte vor einer Behandlung mit Bisphosphonaten eine Zahnuntersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung erwogen werden.

Während der Behandlung sollten diese Patienten invasive Dentaleingriffe soweit möglich vermeiden. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose im Kieferbereich entwickeln, könnte ein kieferchirurgischer Eingriff diesen Zustand verschlechtern. Für Patienten, die eine zahnärztliche Maßnahme benötigen, stehen keine Daten zur Verfügung, ob die Unterbrechung der Behandlung mit Bisphosphonaten das Risiko für Osteonekrose im Kieferbereich reduziert. Die klinische Bewertung durch den behandelnden Arzt sollte Grundlage für den Behandlungsplan eines jeden Patienten sein und auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung basieren.

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 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.

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz oder anamnestisch bekannter absorptiver oder renaler Hyperkalzurie, Nephrokalzinose, Nierensteinbildung oder Hypophosphatämie sollten die Nierenfunktion, sowie die Calcium- und Phosphatspiegel im Serum und Urin regelmäßig kontrolliert werden.

Actonel Filmtabletten enthalten Lactose und Natrium

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Calciumcarbonat/Vitamin D_3
Vitamin D_3 ist bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung vorsichtig und unter Überwachung der Calcium- und Phosphatspiegel anzuwenden. Das Risiko einer Verkalkung des Weichteilgewebes ist zu berücksichtigen. Von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird Vitamin D in Form von Colecalciferol nicht normal metabolisiert und ein anderes Vitamin D-Derivat sollte daher eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Während einer Langzeitanwendung sollten die Calciumspiegel im Serum und Urin überwacht werden und die Nierenfunktion durch Messung des Serum-Kreatinins überprüft werden. Die Überwachung ist besonders wichtig bei älteren Patienten, die gleichzeitig mit Herzglykosiden oder Diuretika behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5), sowie bei Patienten, die zur Steinbildung neigen. Die Behandlung muss reduziert oder vorübergehend unterbrochen werden, wenn der Kalziumgehalt im Urin 7,5 mmol/24 Stunden (300 mg/24 Stunden) überschreitet. Im Falle einer Hyperkalzämie oder Anzeichen einer Nierenfunktionseinschränkung sollte die Behandlung mit den Calcium/Vitamin D_3 Beuteln beendet werden.

Bei der Verschreibung anderer Arzneimittel, die Vitamin D enthalten, sollte die Vitamin D_3-Dosis in den Beuteln berücksichtigt werden. Zusätzliche Calcium- oder Vitamin D-Gaben sollten unter engmaschiger medizinischer Aufsicht erfolgen. In diesen Fällen ist es notwendig, die Calciumspiegel in Serum und Urin regelmäßig zu überwachen.

Die Calcium/Vitamin D_3 Beutel sollten bei Patienten, die an Sarkoidose leiden, wegen der Gefahr einer erhöhten Metabolisierung von Vitamin D in seine aktive Form nur mit Vorsicht benutzt werden. Der Calciumspiegel in Serum und Urin ist bei diesen Patienten zu überwachen.

Calcium/Vitamin D_3 Beutel sollten bei Patienten mit Immobilisationsosteoporose aufgrund des erhöhten Risikos für eine Hyperkalzämie nur mit Vorsicht benutzt werden. Die Calcium/Vitamin D_3 Behandlung sollte bei länger andauernder Immobilisation abgebrochen und erst dann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Patient wieder bewegen kann.

Calcium/Vitamin D_3 Beutel enthalten Sorbitol, Sucrose, Kalium und Natrium

Dieses Arzneimittel enthält pro Beutel 1,1 mg Sorbitol.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

Ein Beutel enthält 4,2 mmol (163 mg) Kalium. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter kontrollierter Kalium-Diät.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Beutel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mononatriumrisedronat
Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Mononatriumrisedronat durchgeführt; jedoch zeigten sich keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln in den klinischen Studien.

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit mehrwertigen Kationen (z B. Calcium, Magnesium,

Eisen sowie Aluminium) beeinträchtigt die Resorption von Mononatriumrisedronat (siehe Abschnitt 4.4).

Mononatriumrisedronat wird nicht im Körper metabolisiert, induziert keine Cytochrom P450-Enzyme und weist eine geringe Proteinbindung auf.

In den Mononatriumrisedronat-Studien der Phase-III zur Osteoporose mit täglicher Einnahme von Mononatriumrisedronat gaben 33 % der Patienten die Einnahme von Acetylsalicylsäure bzw. 45 % die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) an. In der Phase-III-Studie mit einmal wöchentlicher Einnahme gaben 57 % bzw. 40 % der Patienten die Einnahme von Acetylsalicylsäure bzw. NSAR an. Bei den regelmäßigen Anwendern (an 3 oder mehr Tagen pro Woche) war die Inzidenz unerwünschter Wirkungen im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts bei den mit Mononatriumrisedronat behandelten Patienten und den Kontrollpatienten ähnlich.

Bei Bedarf kann Mononatriumrisedronat gleichzeitig mit einer Östrogensubstitution angewandt werden.

Calciumcarbonat/Vitamin D_3
Thiaziddiuretika verringern die Harnausscheidung von Calcium. Aufgrund des erhöhten Hyperkalzämie-Risikos sollten die Serumcalciumspiegel während einer gleichzeitigen Behandlung mit Thiaziddiuretika regelmäßig kontrolliert werden.

Systemische Glukokortikoide vermindern die Calciumresorption. Die gleichzeitige Anwendung kann eine Erhöhung der Calciumcarbonat-Dosis notwendig machen.

Die Resorption von oralen Tetracyclinen kann durch die gleichzeitige Einnahme von Calciumcarbonat vermindert werden. Aus diesem Grund sollten Tetracyclin-haltige Arzneimittel mindestens zwei Stunden vor bzw. erst vier bis sechs Stunden nach der Einnahme von Calciumcarbonat/Vitamin D_3 gegeben werden.

Hyperkalzämie kann die Toxizität von Digitalis und anderen Herzglykosiden (Risiko von Dysrhythmien) während einer Behandlung mit Calcium in Kombination mit Vitamin D_3 erhöhen. Aus diesem Grund müssen entsprechende Patienten bezüglich Elektrokardiogramm (EKG) und Serumcalciumspiegel überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Natriumfluorid-Präparaten sollten diese mindestens 3 Stunden vor der Einnahme von Calciumcarbonat/Vitamin D_3 eingenommen werden, da die gastrointestinale Resorption eingeschränkt sein kann.

Oxalsäure (enthalten in Spinat und Rhabarber) sowie Phytinsäure (enthalten in ganzen Getreidekörnern) kann durch Bildung unlöslicher Komplexe mit Calciumionen die Calciumresorption hemmen. Patienten sollten für die Dauer von zwei Stunden nach der Aufnahme von Nahrungsmitteln mit hohem Gehalt an Oxal- oder Phytinsäure keine Calcium-haltigen Arzneimittel einnehmen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Ionenaustauscherharzen wie Colestyramin oder Laxantien wie Paraffinöl können die gastrointestinale Resorption von Vitamin D reduzieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dieses Arzneimittel ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Mononatriumrisedronat
Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Mononatriumrisedronat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe

Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Untersuchungen an Tieren deuten darauf hin, dass eine geringe Menge Mononatriumrisedronat in die Muttermilch übergeht. Mononatriumrisedronat darf während der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht eingenommen werden.

Calciumcarbonat/Vitamin D_3
Während der Schwangerschaft sollte die tägliche Zufuhr 1500 mg Calcium und 600 I.E. Colecalciferol (15 µg Vitamin D_3) nicht überschreiten. Es gibt keine Hinweise, dass Vitamin D in therapeutischen Dosierungen im Menschen teratogen wirkt. Untersuchungen an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität hoher Dosen von Vitamin D gezeigt. Überdosierungen von Calcium und Vitamin D müssen bei Schwangeren vermieden werden, da eine andauernde Hyperkalzämie mit schädlichen Effekten auf den sich entwickelnden Foetus in Verbindung gebracht wurde. Calcium und Vitamin D_3 gehen in die Muttermilch über. Actonel plus Calcium D Brausegranulat darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden.

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

Actonel plus Calcium D hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Mononatriumrisedronat
Mononatriumrisedronat wurde in klinischen Studien der Phase III bei mehr als 15 000 Patienten untersucht. Die in klinischen Studien beobachteten unerwünschten Wirkungen waren in der Mehrzahl leicht bis mäßig und erforderten in der Regel keinen Behandlungsabbruch.

Unerwünschte Ereignisse, die in klinischen Studien der Phase III bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose berichtet wurden, die bis zu 36 Monate lang mit Mononatriumrisedronat 5 mg täglich (n = 5 020) oder Placebo (n = 5 048) behandelt wurden und deren Zusammenhang mit Mononatriumrisedronat als möglich oder wahrscheinlich beurteilt wurde, sind nachstehend aufgelistet. Dabei wurde die folgende Konvention zu Grunde gelegt (Inzidenzen im Vergleich zu Placebo sind in Klammern angegeben): sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000).

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerz (1,8 % vs. 1,4 %)

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Iritis*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Verstopfung (5,0 % vs. 4,8 %), Dyspepsie (4,5 % vs. 4,1 %), Übelkeit (4,3 % vs. 4,0 %), Abdominalschmerzen (3,5 % vs. 3,3 %), Diarrhoe (3,0 % vs. 2,7 %)
Gelegentlich: Gastritis (0,9 % vs. 0,7 %), Ösophagitis (0,9 % vs. 0,9 %), Dysphagie (0,4 % vs. 0,2 %), Duodenitis (0,2 % vs. 0,1%), Ösophagus-Ulkus (0,2 % vs. 0,2%)
Selten: Glossitis (< 0,1 % vs. 0,1 %), Ösophagusstriktur (< 0,1 % vs. 0,0 %).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Schmerzen des Bewegungsapparats (2,1 % vs. 1,9 %)

Untersuchungen
Selten: Leberwerte außerhalb des Normbereichs*

* Keine relevanten Inzidenzen aus Phase III-Osteoporose-Studien; die Häufigkeitsangaben basieren

auf unerwünschten Ereignissen/Laborbefunden/Medikamentenreexpositionen aus klinischen Studien früherer Phasen.

In einer einjährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, in der die tägliche Einnahme von Mononatriumrisedronat 5 mg (n = 480) mit der einmal wöchentlichen Einnahme von Mononatriumrisedronat 35 mg (n = 485) verglichen wurde, waren Sicherheits- und Verträglichkeits-Profile der beiden Arzneimittel ähnlich. Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen, deren Auftreten nach Meinung der Prüfärzte möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehen könnten, wurden beobachtet (Inzidenz in der Mononatriumrisedronat 35 mg Gruppe größer als in der Mononatriumrisedronat 5 mg Gruppe): Gastrointestinale Störungen (1,6 % vs. 1,0 %) und Schmerzen (1,2 % vs. 0,8 %).

Laborbefunde
Frühe, vorübergehende, asymptomatische und leichte Verminderungen der Calcium- und Phosphatkonzentrationen im Serum wurden bei einigen Patienten beobachtet.

Die folgenden zusätzlichen unerwünschten Ereignisse wurden nach der Markteinführung berichtet (Häufigkeit nicht bekannt):

Augenerkrankungen
Iritis, Uveitis, Entzündung der Augenhöhle

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Osteonekrose des Kiefers

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Hypersensitivität und Hautreaktionen, einschließlich Angioödem, generalisiertem Exanthem, Urtikaria und bullösen Hautreaktionen, einige davon schwer, darunter Einzelfälle von Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und leukozytoklastischer Vaskulitis.
Haarausfall

Erkrankungen des Immunsystems
Anaphylaktische Reaktion

Leber- und Gallenerkrankungen
Schwere Lebererkrankungen. In den meisten der berichteten Fälle wurden die Patienten auch mit anderen Arzneimitteln behandelt, von denen bekannt ist, dass sie Leberschäden verursachen.

Nach Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet:
Selten: Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).
Sehr selten: Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate).

Calciumcarbonat/Vitamin D_3
Unerwünschte Ereignisse sind nachstehend nach Systemorganklassen und Häufigkeiten entsprechend der Konvention aufgelistet: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10);
gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Hyperkalzämie und Hyperkalzurie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Selten: Verstopfung, Blähung, Übelkeit, Abdominalschmerzen und Diarrhoe

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Selten: Pruritus, Ausschlag und Urtikaria

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Mononatriumrisedronat
Es liegen keine spezifischen Informationen über die Behandlung einer Überdosierung mit Mononatriumrisedronat vor.

Verminderungen der Serumcalciumwerte nach erheblicher Überdosierung sind zu erwarten. Bei einigen dieser Patienten können auch Zeichen und Symptome einer Hypokalzämie auftreten.

Zur Bindung von Mononatriumrisedronat und Verringerung der Resorption sollten Milch oder Antazida, die Magnesium, Calcium oder Aluminium enthalten, verabreicht werden. Bei erheblicher Überdosierung ist eine Magenspülung zur Entfernung des nicht resorbierten Anteils an Mononatriumrisedronat in Erwägung zu ziehen.

Calciumcarbonat/Vitamin D_3
Eine Überdosierung kann zu Hypervitaminose, Hyperkalzurie und Hyperkalzämie führen. Als Symptome einer Hyperkalzämie können Appetitlosigkeit, Durst, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Abdominalschmerzen, Muskelschwäche, Erschöpfung, Geistesstörungen, Polydipsie, Polyurie, Knochenschmerzen, Nephrokalzinose, Nierensteine und, in schweren Fällen, Herzrhythmusstörungen auftreten. Eine extreme Hyperkalzämie kann zum Koma und zum Tode führen. Ständig erhöhte Calciumspiegel können zu irreversiblen Nierenschäden sowie einer Verkalkung der Weichteile führen.

Behandlung der Hyperkalzämie: Die Behandlung mit Calcium ist zu unterbrechen. Ebenso ist eine Behandlung mit Thiazid-Diuretika, Lithium, Vitamin A, Vitamin D_3 und Herzglykosiden zu unterbrechen. Bei Patienten mit Bewusstseinsstörungen soll der Magen entleert werden. Rehydration und, entsprechend der Schwere, isolierte oder kombinierte Behandlung mit Schleifendiuretika, Bisphosphonaten, Calcitonin und Glukokortikoiden. Die Serumelektrolyte, Nierenfunktion und Diurese müssen überwacht werden. In schweren Fällen sollten ein EKG aufgenommen und der zentrale Venendruck verfolgt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate, Kombinationen, ATC-Code: M05BB04

Mononatriumrisedronat

Wirkmechanismus
Mononatriumrisedronat ist ein Pyridinyl-Bisphosphonat, das an Knochen-Hydroxylapatit bindet und die osteoklastäre Knochenresorption hemmt. Der Knochenumsatz ist verringert, während die Osteoblastenaktivität und die Knochenmineralisation erhalten bleiben.

Pharmakodynamische Wirkungen
In präklinischen Untersuchungen zeigte Mononatriumrisedronat eine ausgeprägte antiosteoklastäre und antiresorptive Aktivität und eine dosisabhängige Erhöhung der Knochendichte und biomechanischen Skelettfestigkeit. Die Aktivität von Mononatriumrisedronat wurde in pharmakodynamischen und klinischen Studien mittels Messungen von biochemischen Markern des Knochenumsatzes bestätigt. Deren Abnahme wurde innerhalb eines Monats beobachtet und erreichte ein Maximum in 3 - 6 Monaten. Die Abnahme der biochemischen Marker des Knochenumsatzes zum Zeitpunkt 12 Monate war unter Mononatriumrisedronat einmal wöchentlich 35 mg und Mononatriumrisedronat 5 mg täglich ähnlich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose
Eine Anzahl von Risikofaktoren ist mit einer postmenopausalen Osteoporose assoziiert, dazu zählen u.a. eine erniedrigte Knochenmasse, ein erniedrigter Knochenmineralgehalt, früh einsetzende Menopause, Rauchen und eine familiäre Osteoporosebelastung. Die klinische Folge einer Osteoporose sind Frakturen. Das Frakturrisiko steigt mit der Anzahl der Risikofaktoren.

In einer einjährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde anhand der Wirkung auf die mittlere Änderung der Knochenmineraldichte (BMD) der Lendenwirbelsäule nachgewiesen, dass Mononatriumrisedronat einmal wöchentlich 35 mg (n = 485) gleich wirksam wie Mononatriumrisedronat 5 mg täglich (n = 480) ist.

Das klinische Programm für Mononatriumrisedronat bei einmal täglicher Einnahme untersuchte den Effekt auf das Risiko für Hüft- und Wirbelkörperfrakturen und umfasste Frauen in der frühen und späten Postmenopause mit und ohne Frakturen. Dosierungen von täglich 2,5 mg und 5 mg wurden untersucht, und alle Behandlungsgruppen, einschließlich der Kontrollgruppe, erhielten Calcium und Vitamin D (bei niedrigen Werten zu Behandlungsbeginn). Das absolute und relative Risiko für neue Wirbelkörper- und Hüftfrakturen wurde auf der Basis einer Kaplan-Meier-Analyse (Zeit bis zum ersten Frakturereignis) bestimmt.

- Zwei Placebo-kontrollierte klinische Studien (n = 3 661) umfassten postmenopausale Frauen unter 85 Jahren mit vorbestehenden vertebralen Frakturen. Eine dreijährige Behandlung mit 5 mg Mononatriumrisedronat pro Tag senkte das Risiko für neue Wirbelkörperfrakturen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei Frauen mit mindestens zwei vorbestehenden vertebralen Frakturen verminderte sich das relative Risiko, eine neue Wirbelkörperfraktur zu erleiden, um 49 %, bei Frauen mit mindestens einer vorbestehenden vertebralen Fraktur um 41 % (die Inzidenz neuer Wirbelkörperfrakturen war 18,1 % bzw. 11,3 % in der Mononatriumrisedronatgruppe gegenüber 29,0 % bzw. 16,3 % in der Kontrollgruppe). Der Behandlungseffekt zeigte sich bereits am Ende des ersten Behandlungsjahres. Ein Nutzen wurde auch für jene Frauen nachgewiesen, die zu Studienbeginn multiple Frakturen hatten. Unter 5 mg Mononatriumrisedronat pro Tag verringerte sich ebenfalls der jährliche Verlust an Körpergröße im Vergleich zur Kontrollgruppe.
- Zwei weitere Placebo-kontrollierte klinische Studien schlossen postmenopausale Frauen älter als 70 Jahre mit oder ohne vorbestehenden vertebralen Frakturen ein. Frauen im Alter von 70 - 79 Jahren mit einem BMD T-Score des Schenkelhalses von < -3 SD (nach Herstellerangaben, entsprechend -2,5 SD nach NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey)) wurden in die Studien aufgenommen, falls sie mindestens einen weiteren Risikofaktor aufwiesen. Frauen, die 80 Jahre oder älter waren, konnten in die Studien aufgenommen werden, falls bei ihnen mindestens ein nicht-skelettaler Risikofaktor für Hüftfrakturen vorlag oder sie eine niedrige Knochenmineraldichte am Schenkelhals hatten. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Mononatriumrisedronat und Placebo zeigte sich nur bei Zusammenfassung der beiden Dosisgruppen 2,5 mg und 5 mg. Die nachstehenden Ergebnisse basieren nur auf einer *a-posteriori* Analyse von Untergruppen, die entsprechend klinischer Praxis und gegenwärtiger Definitionen der Osteoporose festgelegt

wurden:
  - In der Untergruppe der Patienten mit einem femoralen BMD T-Score ≤ -2,5 SD (NHANES III) und zumindest einer vorbestehenden vertebralen Fraktur verringerte eine dreijährige Behandlung mit Mononatriumrisedronat das Risiko für Hüftfrakturen um 46 % im Vergleich zur Kontrollgruppe (Hüftfrakturinzidenz in den zusammengefassten Mononatriumrisedronat-Dosisgruppen 2,5 mg und 5 mg 3,8 %, in der Placebogruppe 7,4 %).
  - Die Daten lassen vermuten, dass demgegenüber bei sehr alten Patienten (≥ 80 Jahre) ein geringerer Schutz beobachtet werden könnte. Dies ist möglicherweise eine Folge der mit fortschreitendem Alter zunehmenden Bedeutung nicht-skelettaler Faktoren für Hüftfrakturen.
  - Sekundäre Endpunktanalysen der Daten aus diesen Studien zeigten eine Abnahme des Risikos für neue vertebrale Frakturen bei Patienten mit erniedrigter Knochenmineraldichte am Schenkelhals ohne vorbestehender vertebraler Fraktur wie auch bei Patienten mit erniedrigter Knochenmineraldichte am Schenkelhals mit oder ohne vorbestehender vertebraler Fraktur.
- Die tägliche Einnahme von 5 mg Mononatriumrisedronat über 3 Jahre führte im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer Erhöhung der Knochenmineraldichte (BMD) an Lendenwirbelsäule, Schenkelhals, Trochanter und Handgelenk und zum Erhalt der Knochenmineraldichte im mittleren Radiusschaft.
- Im Anschluss an eine dreijährige Behandlungsphase mit täglich 5 mg Mononatriumrisedronat trat während einer einjährigen Nachbeobachtungsphase eine schnelle Reversibilität der durch Mononatriumrisedronat verursachten Hemmung der Knochenumbaurate ein.
- Knochenbiopsieproben von postmenopausalen Frauen, die 2 - 3 Jahre lang mit täglich 5 mg Mononatriumrisedronat behandelt worden waren, zeigten eine erwartete, mäßige Abnahme des Knochenumsatzes. Der während der Behandlung mit Mononatriumrisedronat gebildete Knochen zeigte eine normale Lamellenstruktur und eine normale Knochenmineralisation. Diese Daten in Verbindung mit der verringerten Inzidenz osteoporotisch bedingter Frakturen der Lendenwirbelsäule bei Frauen mit Osteoporose sprechen für das Fehlen eines schädlichen Effekts auf die Knochenqualität.
- Bei einer Reihe von Patienten mit verschiedenen, mäßigen bis schweren gastrointestinalen Beschwerden lieferten endoskopische Befunde weder in der Mononatriumrisedronat-Gruppe noch in der Kontrollgruppe Hinweise auf behandlungsbedingte Magen-, Zwölffingerdarm- oder Ösophagus- Ulzera, obgleich gelegentlich eine Duodenitis in der Mononatriumrisedronat-Gruppe beobachtet wurde.

<u>Kinder und Jugendliche</u>
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Mononatriumrisedronat wurde in einer über 3 Jahre laufenden klinischen Studie (eine ein Jahr dauernde, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign, gefolgt von einer zweijährigen, offenen Behandlungsphase) bei Kindern im Alter von 4 bis unter 16 Jahren untersucht, die an milder bis moderater Osteogenesis imperfecta litten. In dieser Studie erhielten Patienten, die 10 - 30 kg wogen, täglich 2,5 mg Mononatriumrisedronat und Patienten, die mehr als 30 kg wogen, täglich 5 mg Mononatriumrisedronat.

Nach Abschluss der einjährigen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase wurde für die Mononatriumrisedronatgruppe im Vergleich zur Placebogruppe eine statistisch signifikante Zunahme des BMDs der Lendenwirbelsäule nachgewiesen; allerdings wurde eine gegenüber Placebo erhöhte Anzahl von Patienten mit zumindest 1 neuen morphometrischen (mittels Röntgenuntersuchung nachgewiesenen) Wirbelkörperfraktur in der Mononatriumrisedronatgruppe gefunden. Während der einjährigen Doppelblindphase betrug der Prozentsatz der Patienten, die über klinische Frakturen berichteten, 30,9 % in der Mononatriumrisedronatgruppe und 49,0 % in der Placebogruppe. Im offenen Studienteil, in dem alle Patienten Mononatriumrisedronat erhielten (Monat 12 bis Monat 36), wurden klinische Frakturen bei 65,3 % der Patienten, die ursprünglich in die Placebogruppe randomisiert worden waren, sowie bei 52,9 % der Patienten, die ursprünglich in die Mononatriumrisedronatgruppe randomisiert worden waren, berichtet. Insgesamt stützen die Ergebnisse eine Anwendung von Mononatriumrisedronat bei pädiatrischen Patienten mit milder bis moderater Osteogenesis imperfecta nicht.

Calciumcarbonat/Vitamin D_3
Im Falle eines Calciummangels unterstützt die orale Calciumsupplementation die Remineralisation des Skeletts. Vitamin D_3 erhöht die Calciumresorption aus dem Darm.

Die Gabe von Calcium und Vitamin D_3 wirkt der durch Calciummangel ausgelösten Zunahme von Parathormon (PTH) entgegen. Dieser Mangel verursacht seinerseits eine verstärkte Knochenresorption.

Eine klinische Studie mit Heimpatienten, die an einem Vitamin D-Mangel litten, zeigte, dass die sechsmonatige tägliche Gabe von Brausegranulat mit 1000 mg Calcium und 880 I.E. Colecalciferol den Wert des 25-hydroxylierten Metaboliten von Vitamin D_3 normalisierte und sekundären Hyperparathyreoidismus verringerte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Mononatriumrisedronat

Resorption
Nach oraler Gabe erfolgt die Resorption von Mononatriumrisedronat verhältnismäßig schnell (t_{max} ~1 Stunde) und im untersuchten Bereich dosisunabhängig (Studien mit Einmaldosierung: 2,5 bis 30 mg; Studien mit Mehrfachdosierung: 2,5 bis 5 mg täglich sowie bis zu 50 mg einmal die Woche). Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Filmtablette beträgt 0,63 % und wird vermindert, wenn Mononatriumrisedronat zusammen mit Nahrung eingenommen wird. Die Bioverfügbarkeit war bei Frauen und Männern ähnlich.

Verteilung
Das mittlere Verteilungsvolumen von Mononatriumrisedronat im Steady State beträgt beim Menschen 6,3 l/kg, die Plasmaproteinbindung ca. 24 %.

Biotransformation
Es gibt keinerlei Hinweise auf eine systemische Metabolisierung von Mononatriumrisedronat.

Elimination
Etwa die Hälfte der resorbierten Dosis wird innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden, und 85 % einer intravenös angewendeten Dosis wird nach 28 Tagen im Urin wiedergefunden. Die mittlere renale Clearance beträgt 105 ml/min und die mittlere Gesamt-Clearance 122 ml/min, wobei der Unterschied wahrscheinlich einer Clearance aufgrund der Knochenadsorption zuzuschreiben ist. Die renale Clearance ist nicht konzentrationsabhängig, und es besteht eine lineare Beziehung zwischen der renalen Clearance und der Kreatinin-Clearance. Nicht resorbiertes Mononatriumrisedronat wird unverändert mit den Fäzes ausgeschieden. Nach oraler Anwendung zeigt die Konzentrations-Zeit-Kurve drei Eliminationsphasen mit einer terminalen Halbwertszeit von 480 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Es ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Patienten, die Acetylsalicylsäure/NSAR einnehmen
Bei den regelmäßigen Anwendern (an 3 oder mehr Tagen pro Woche) war die Inzidenz unerwünschter Reaktionen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes bei den mit Mononatriumrisedronat behandelten Patienten ähnlich jener bei den Kontrollpatienten (siehe Abschnitt 4.5).

Calciumcarbonat

Resorption
Während des Auflösens wird das im Brausegranulat enthaltene Calciumsalz in Calciumcitrat umgewandelt. Calciumcitrat wird gut resorbiert und zwar zu ca. 30 - 40 % der zugeführten Menge.

Verteilung und Biotransformation
99 % des Körpercalciums ist in den harten Strukturen der Knochen und Zähne konzentriert. Das verbleibende 1 % ist in der intra- und extrazellulären Flüssigkeit vorhanden. Ungefähr 50 % des gesamten Calciumgehalts im Blut liegt in einer physiologisch aktiven, ionisierten Form vor, wovon ungefähr 10 % mit Citrat, Phosphat oder anderen Anionen komplexiert ist, während die verbleibenden 40 % an Protein, hauptsächlich Albumin, gebunden sind.

Elimination
Calcium wird mit den Fäzes, im Urin und Schweiß ausgeschieden. Die renale Ausscheidung hängt von der glomerulären Filtration und der tubulären Calciumreabsorption ab.

Vitamin D_3

Resorption
Vitamin D wird im Dünndarm gut resorbiert.

Verteilung und Biotransformation
Colecalciferol und seine Metabolite zirkulieren im Blut, gebunden an ein spezifisches Globulin. Colecalciferol wird in der Leber durch Hydroxylierung zur aktiven Form 25-Hydroxycolecalciferol umgewandelt. Es wird dann in den Nieren weiter in 1,25-Hydroxycolecalciferol umgewandelt. 1,25-Hydroxycolecalciferol ist der Metabolit, der für die Erhöhung der Calciumresorption verantwortlich ist. Vitamin D, welches nicht metabolisiert wird, wird in Fett- und Muskelgewebe gespeichert.

Elimination
Vitamin D wird mit den Fäzes und im Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mononatriumrisedronat
In toxikologischen Untersuchungen an Ratten und Hunden wurde eine dosisabhängige Hepatotoxizität von Mononatriumrisedronat beobachtet, primär als erhöhte Leberenzyme, die bei der Ratte mit histologischen Veränderungen einhergingen. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist unbekannt. Testikuläre Toxizität trat bei Ratten und Hunden bei Dosierungen auf, die höher als die therapeutische Dosierung beim Menschen angesehen werden. Dosisabhängige Fälle von Irritationen der oberen Atemwege wurden bei Nagetieren häufig bemerkt. Ähnliche Effekte wurden bei anderen Bisphosphonaten beobachtet. In länger dauernden Untersuchungen bei Nagetieren wurden ebenfalls Auswirkungen auf die unteren Atemwege beobachtet, allerdings ist die klinische Relevanz dieser Beobachtungen unklar. In Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität wurden bei Expositionen, die ähnlich der klinischen Exposition waren, Knochenveränderungen an Sternum und/oder Schädel der Föten behandelter Ratten beobachtet sowie Hypokalzämie und Mortalität bei trächtigen weiblichen Tieren, die den Wurf austrugen. Es gab keine Hinweise auf Teratogenität bei Dosen von 3,2 mg/kg/Tag bei Ratten und 10 mg/kg/Tag bei Kaninchen, allerdings sind nur von einer geringen Anzahl Kaninchen Daten verfügbar. Toxizität bei den Muttertieren verhinderte die Untersuchung höherer Dosen. Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential ließen keine besonderen Risiken für den Menschen erkennen.

Calciumcarbonat/Vitamin D_3
Teratogene Wirkungen wurden in Tierversuchen nur bei Dosen beobachtet, die weit über dem therapeutischen Bereich beim Menschen lagen (siehe Abschnitt 4.6). Außer den bereits an anderer Stelle der Fachinformation gemachten Angaben liegen keine weiteren sicherheitsrelevanten Informationen vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Filmtablette

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:
Hypromellose
Macrogol 400
Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.)
Macrogol 8000
Hochdisperses Siliciumdioxid
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

Brausegranulat
Citronensäure
Äpfelsäure
D-Glucono-1,5-lacton
Maltodextrin
Natriumcyclamat
Saccharin-Natrium 2 H_2O
Natürliches Zitronenaroma (sorbitolhaltig)
Reisstärke
Kaliumcarbonat
all-rac-alpha-Tocopherol
Sucrose
Natriumascorbat
Stärke, modifiziert (Mais)
Mittelkettige Triglyzeride
Hochdisperses Siliciumdioxid

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

Dieses Arzneimittel wird als Kombinationspräparat mit Tablette(n) und Beuteln angeboten.

Eine Packung kann Wochen- oder Monatspackungen enthalten.
Jede Wochenpackung enthält:
- Blisterpackung aus klarer PVC/Aluminiumfolie mit einer Tablette
- Sechs Beutel (laminierte Aluminium-Papier-Folie) mit Brausegranulat

Jede Monatspackung enthält:
- Blisterpackung aus klarer PVC/Aluminiumfolie mit vier Tabletten
- Vierundzwanzig Beutel (laminierte Aluminium-Papier-Folie) mit Brausegranulat

Packungsgrößen:
1 Monatspackung: 1 x (4 Filmtabletten + 24 Beutel Brausegranulat)
3 Monatspackungen: 3 x (4 Filmtabletten + 24 Beutel Brausegranulat)
4 Wochenpackungen: 4 x (1 Filmtablette + 6 Beutel Brausegranulat)
3 x 4 Wochenpackungen: 12 x (1 Filmtablette + 6 Beutel Brausegranulat)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
D01 YE64 Dublin 1
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

68222.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Juli 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Oktober 2011

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig