FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Alendron-HEXAL Plus Calcium D 70 mg + 1000 mg/880 I.E. Tabletten + Brausetabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
Eine Filmtablette enthält 70 mg Alendronsäure (als 91,35 mg Natriumalendronat [Ph.Eur.]).

Jede Brausetablette enthält 2.500 mg Calciumcarbonat (entsprechend 1.000 mg Calcium) und 22 Mikrogramm (880 I.E.) Colecalciferol (Vitamin D3).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Brausetablette enthält 376,2 mg Lactose, 4,2 mmol (entspricht 96 mg) Natrium, Sucrose und Sojaöl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Filmtablette
Weiße, runde, bikonvexe Filmtablette (Durchmesser 10 mm) mit der Prägung „ALN 70“ auf einer Seite.

Brausetablette
Weiße, runde, biplane Brausetablette (Durchmesser 30 mm) mit Orangengeruch.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie der postmenopausalen Osteoporose. Alendronat mindert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen. Alendron-HEXAL Plus ist nur für Patienten bestimmt, bei denen, basierend auf einer individuellen Beurteilung, die enthaltene Calcium- bzw. Vitamin-D3-Menge zur Ergänzung als ausreichend erachtet wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Alendron-HEXAL Plus ist eine Wochentherapie, bestehend aus 1 Alendronat 70 mg Filmtablette und 6 Calcium/Vitamin-D3-Brausetabletten.

Die empfohlene Dosis ist eine Alendronat 70 mg Filmtablette am ersten Tag, gefolgt von 1 Calcium/Vitamin-D3-Brausetablette am nächsten Tag, die 6 Tage lang täglich eingenommen wird. Dieser siebentägige Zyklus wird anschließend jede Woche, beginnend mit einer Alendronat 70 mg Filmtablette, wiederholt.

Alendronat 70 mg (Filmtablette)
Dosierung
Die Alendronat 70 mg Filmtablette sollte jede Woche am selben Tag eingenommen werden.

Die empfohlene Dosis ist eine 70 mg Filmtablette einmal wöchentlich. 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 der Alendronat 70 mg Filmtablette für jede Patientin individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

Ältere Patienten
In klinischen Studien ergab sich kein altersabhängiger Unterschied im Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofil von Alendronat. Daher ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von über 35 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Alendronat wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, deren GFR unter 35 ml/min liegt, aufgrund mangelnder Erfahrung nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Die Anwendung von Alendronat bei Kindern unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Erkrankungen im Zusammenhang mit pädiatrischer Osteoporose vorliegen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Die Anwendung von Alendronat zur Behandlung der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose wurde bisher nicht untersucht.

Art der Anwendung
Um eine ausreichende Resorption von Alendronat zu gewährleisten:
Die Alendronat 70 mg Filmtablette muss morgens auf nüchternen Magen unmittelbar nach dem Aufstehen mit Leitungswasser mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit, dem ersten Getränk oder einem anderen Arzneimittel eingenommen werden. Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrungsmittel und manche Arzneimittel können die Resorption von Alendronat beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Um den Transport in den Magen zu erleichtern und somit das Risiko für lokale und ösophageale Reizungen/Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4):
- Die Alendronat 70 mg Filmtablette soll morgens nach dem Aufstehen nur zusammen mit einem vollen Glas Leitungswasser (mindestens 200 ml) eingenommen werden.
- Die Alendronat 70 mg Filmtablette muss im Ganzen eingenommen werden. Wegen des Risikos oropharyngealer Ulzera dürfen die Patienten die Filmtablette nicht zerkleinern, zerkauen oder im Mund zergehen lassen.
- Die Patienten dürfen sich bis nach der Einnahme der ersten Tagesmahlzeit, die frühestens eine halbe Stunde nach Einnahme der Filmtablette erfolgen darf, nicht hinlegen.
- Die Patienten dürfen sich nach der Einnahme der Alendronat 70 mg Filmtablette mindestens 30 Minuten lang nicht hinlegen.
- Die Alendronat 70 mg Filmtablette darf nicht vor dem Schlafengehen oder vor dem Aufstehen eingenommen werden.

Calcium/Vitamin D3 (Brausetablette)
Dosierung
Die Calcium/Vitamin-D3-Brausetablette ist 6 Tage pro Woche täglich einzunehmen; begonnen wird damit am Tag nach der Einnahme der Alendronat 70 mg Filmtablette.

Patienten sollten für den Fall, dass sie die Einnahme der Alendronat 70 mg Filmtablette versäumt haben, angewiesen werden, diese am nächsten Morgen entsprechend der Einnahmevorschrift einzunehmen. In diesem speziellen Fall sollten die Patienten die Calcium/Vitamin-D3-Brausetablette am darauffolgenden Tag einnehmen. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Filmtablette und die Brausetablette niemals am selben Tag einzunehmen.

Für den Fall, dass die Einnahme der Calcium/Vitamin-D3-Brausetablette vergessen wurde, sollte die Patientin angewiesen werden, diese einmal tägliche Einnahme an dem Tag fortzusetzen, an dem sie es bemerkt. Die Patientin sollte angewiesen werden, keine zwei Brausetabletten am selben Tag einzunehmen. Am Ende des einwöchigen Zyklus übrig gebliebene Calcium/Vitamin-D3-Brausetabletten sollten entsorgt werden.

Kinder und Jugendliche
Calcium/Vitamin D3 ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vorgesehen.

Art der Anwendung
Die Brausetablette wird in einem Glas Wasser aufgelöst eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Erkrankungen des Ösophagus und andere Faktoren, die die Entleerung des Ösophagus verzögern, wie Strikturen oder Achalasie
- Unvermögen, mindestens 30 Minuten lang zu stehen oder aufrecht zu sitzen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hypokalzämie
- Hyperkalzämie
- Hyperkalzurie
- Erkrankungen und/oder Zustände (wie z. B. verlängerte Immobilisation), die Hyperkalzämie oder Hyperkalzurie zur Folge haben
- Nephrolithiasis, Nephrokalzinose
- Hypervitaminose D
- schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Siehe auch Abschnitt 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alendronat
Alendronat kann lokale Irritationen an den Schleimhäuten des oberen Gastrointestinaltrakts verursachen. Aufgrund der möglichen Verschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung sollte Alendronat bei Patienten mit bestehenden gastrointestinalen Beschwerden wie Dysphagie, Erkrankungen des Ösophagus, Gastritis, Duodenitis, Ulzera oder mit kürzlich aufgetretenen (innerhalb des letzten Jahres), schweren gastrointestinalen Erkrankungen (wie z. B. peptischer Ulkus), aktiven gastrointestinalen Blutungen oder bei Patienten mit chirurgischen Eingriffen im oberen Gastrointestinaltrakt mit Ausnahme einer Pyloroplastik mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus sollte der verordnende Arzt den Nutzen und die möglichen Risiken von Alendronat jeweils individuell abwägen.

Ösophageale Reaktionen wie Ösophagitis, ösophageale Ulzera und ösophageale Erosionen, selten gefolgt von ösophagealen Strikturen, wurden bei Patienten unter Behandlung mit Alendronat berichtet (teilweise waren diese Nebenwirkungen schwerwiegend und erforderten eine Krankenhauseinweisung). Der Arzt muss deshalb aufmerksam auf alle Anzeichen und Symptome achten, die auf mögliche ösophageale Reaktionen hinweisen und die Patienten anhalten, beim Auftreten von Symptomen einer ösophagealen Irritation wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken, retrosternale Schmerzen, neu auftretendes oder sich verschlimmerndes Sodbrennen die Behandlung mit Alendronat abzusetzen und ihren Arzt aufzusuchen.

Das Risiko schwerer ösophagealer Nebenwirkungen scheint bei Patienten höher zu sein, die Alendronat nicht wie verordnet einnehmen und/oder die Behandlung auch bei Auftreten von Symptomen, die auf eine ösophageale Irritation hinweisen, fortsetzen. Es ist äußerst wichtig, dass die Patienten alle Dosierungsanweisungen erhalten und diese verstehen (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten müssen darüber informiert werden, dass das Risiko für ösophageale Beschwerden steigt, wenn sie sich nicht an diese Anweisungen halten.

Während in groß angelegten klinischen Studien kein erhöhtes Risiko beobachtet wurde, wurden selten (nach Markteinführung) Magen- und Duodenalulzera gemeldet, von denen manche schwerwiegend und mit Komplikationen verbunden waren.

Osteonekrose des Kiefers
Osteonekrose des Kiefers, üblicherweise im Zusammenhang mit einer Zahnextraktion und/oder einer lokalen Infektion (einschließlich Osteomyelitis), wurde bei Krebspatienten berichtet, deren Therapieregime vorwiegend intravenös verabreichte Bisphosphonate enthielten. Viele dieser Patienten erhielten auch eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Osteonekrose des Kiefers wurde auch bei Osteoporosepatienten unter oralen Bisphosphonaten berichtet.

Bei der Beurteilung des individuellen Risikos für die Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers sollten folgende Risikofaktoren beachtet werden:
- Potenz des Bisphosphonats (am höchsten für Zoledronsäure), Art der Anwendung (siehe oben) und kumulative Dosis
- Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Kortikosteroide, Angiogenese-Inhibitoren, Rauchen
- Zahnerkrankungen in der Krankengeschichte, schlechte Mundhygiene, Parodontitis, invasive zahnärztliche Eingriffe und schlecht angepasster Zahnersatz.

Bei Patienten mit einer schlechten Zahngesundheit sollte eine zahnärztliche Untersuchung mit geeigneten Präventionsmaßnahmen vor einer Behandlung mit Bisphosphonaten in Betracht gezogen werden.

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

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

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

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

Muskuloskelettale Schmerzen
Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen wurden bei Patienten unter Therapie mit Bisphosphonaten berichtet. Nach Markteinführung waren diese Symptome selten schwerwiegend und/oder mit Einschränkungen der Beweglichkeit verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Die Zeit bis zum Auftreten von Symptomen 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 Femurfrakturen
Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonattherapie 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 Bisphosphonattherapie, 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.

Hautreaktionen
Nach Markteinführung wurden selten schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermaler Nekrolyse, berichtet.

Vergessene Einnahme
Patienten sollten für den Fall, dass sie eine Dosis Alendronat 70 mg versäumt haben, angewiesen werden, eine Alendronat 70 mg Filmtablette am Morgen, nachdem sie es bemerkt haben, einzunehmen. Sie dürfen nicht zwei Alendronat 70 mg Filmtabletten am selben Tag einnehmen, sondern sollten die Einnahme von einer Alendronat 70 mg Filmtablette einmal pro Woche, wie ursprünglich geplant, an dem von ihnen gewählten Tag fortsetzen.

Nierenfunktionsstörungen

Alendronat wird für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, deren Kreatinin-Clearance unter 35 ml/min liegt, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Knochen- und Mineralstoffwechsel
Es sollten auch andere mögliche Ursachen einer Osteoporose neben Östrogenmangel und dem Alter in Betracht gezogen werden.

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

Aufgrund der positiven Wirkung von Alendronat auf die Knochenmineralisation kann es insbesondere bei Patienten, die Glukokortikoide einnehmen und deren Calciumresorption erniedrigt ist, zu einer Abnahme des Calcium- und Phosphatspiegels im Serum kommen. Diese ist in der Regel leicht und asymptomatisch. In seltenen Fällen wurde jedoch eine symptomatische Hypokalzämie berichtet, die gelegentlich schwerwiegend war und häufig bei Patienten mit prädisponierenden Zuständen (wie Hypoparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel und Calcium-Malabsorption) auftrat.

Bei Patienten, die Glukokortikoide erhalten, ist es besonders wichtig, eine ausreichende Calcium- und Vitamin-D-Aufnahme zu gewährleisten.

Calcium/Vitamin D3
Calcium/Vitamin D3 ist bei Patienten mit Hyperkalzämie oder Zeichen einer eingeschränkten Nierenfunktion mit Vorsicht anzuwenden und die Wirkung auf die Calcium- und Phosphatspiegel zu überwachen. Das Risiko einer Verkalkung der Weichteile ist zu berücksichtigen. Von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wird Vitamin D in Form von Colecalciferol nicht normal metabolisiert. Daher sollte eine andere Form von Vitamin D angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Während einer Langzeitanwendung sollten die Serum- und Urincalciumspiegel kontrolliert werden. Die Nierenfunktion ist durch Messungen des Serum-Kreatinins zu überwachen. Die Überwachung ist besonders wichtig bei älteren Patienten und bei Patienten, die als Begleitmedikation Herzglykoside und Diuretika erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Dies gilt auch für Patienten mit einer ausgeprägten Neigung zur Steinbildung. Die Dosierung sollte reduziert bzw. die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden, wenn eine Calciumausscheidung von über 7,5 mmol/24 Stunden (300 mg/24 Stunden) im Urin nachgewiesen wird. Im Falle einer Hyperkalzämie oder bei Anzeichen einer beeinträchtigten Nierenfunktion sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung mit Calcium/Vitamin-D3-Brausetabletten abgebrochen werden.

Bei der Verordnung anderer Vitamin-D-Präparate sollte die in den Brausetabletten enthaltene Vitamin-D3-Dosis berücksichtigt werden. Zusätzliche Gaben von Calcium oder Vitamin D sollten nur unter engmaschiger medizinischer Aufsicht erfolgen. In diesen Fällen ist die regelmäßige Überwachung der Calciumspiegel in Serum und Urin erforderlich.

Calcium/Vitamin-D3-Brausetabletten dürfen bei Patienten mit Sarkoidose wegen der Gefahr einer erhöhten Metabolisierung des Vitamin D in seinen aktiven Metaboliten nur mit Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten muss der Calciumspiegel im Serum und die Calciumausscheidung im Urin überwacht werden.

Aufgrund des erhöhten Risikos einer Hyperkalzämie sollten Calcium/Vitamin-D3-Brausetabletten bei immobilen Patienten mit Osteoporose nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Behandlung mit Calcium/Vitamin D3 kann bei verlängerter Immobilisation abgebrochen werden und sollte nur dann fortgesetzt werden, wenn die Patientin wieder mobil ist.

Eine mögliche zusätzliche Aufnahme von Calcium- und Alkaliprodukten (durch Nahrungsergänzungsmittel, angereicherte Lebensmittel oder andere Arzneimittel) sollte berücksichtigt werden. Ein Milch-Alkali-Syndrom (Burnett-Syndrom) mit z. B. Hyperkalzämie, metabolischer Alkalose, Nierenversagen und Weichteilverkalkung kann auftreten, wenn hohe Dosen an Calcium gleichzeitig mit resorbierbaren Alkalimitteln (wie Carbonat) eingenommen werden.

Es liegen Literaturberichte vor, die auf eine mögliche erhöhte Resorption von Aluminium durch Citrat-Salze hindeuten. Calcium/Vitamin-D3-Brausetabletten (die Citronensäure enthalten) sollten bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und insbesondere bei Patienten, die aluminiumhaltige Präparate erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile
Die Calcium/Vitamin-D3-Brausetabletten enthalten Lactose und Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- oder Fructose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Eine Calcium/Vitamin-D3-Brausetablette enthält 96 mg Natrium pro Brausetablette, entsprechend 4,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alendronat
Die gleichzeitige Einnahme von Nahrungsmitteln und Getränken (einschließlich Mineralwasser), Calciumpräparaten, Antazida und bestimmten oral angewendeten Arzneimitteln kann die Resorption von Alendronat beeinträchtigen. Daher müssen Patienten nach der Einnahme von Alendronat mindestens 30 Minuten warten, bevor sie ein anderes Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Es sind keine weiteren Wechselwirkungen mit Arzneimitteln von klinischer Bedeutung zu erwarten. In den klinischen Studien erhielten zahlreiche Patienten während der Einnahme von Alendronat Östrogen (intravaginal, transdermal oder oral). Es wurden keine unerwünschten Wirkungen, die auf die gleichzeitige Anwendung zurückzuführen waren, festgestellt.

Da NSAR (nicht-steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika) mit gastrointestinalen Reizungen in Verbindung gebracht werden, ist bei der gleichzeitigen Anwendung mit Alendronat Vorsicht geboten.

Obwohl keine speziellen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt wurden, wurde Alendronat in klinischen Studien gleichzeitig mit einem breiten Spektrum häufig verordneter Arzneimittel ohne Anhaltspunkte für klinisch unerwünschte Wechselwirkungen angewendet.

Calcium/Vitamin D3
Thiazid-Diuretika verringern die Harnausscheidung von Calcium. Aufgrund des erhöhten Risikos einer Hyperkalzämie ist während der gleichzeitigen Anwendung von Thiazid-Diuretika der Serumcalciumspiegel regelmäßig zu kontrollieren.

Systemische Kortikosteroide vermindern die Calciumresorption. Bei der gleichzeitigen Anwendung kann es notwendig sein, die Calciumdosis zu erhöhen.

Calciumcarbonat kann die Resorption von gleichzeitig eingenommenen Tetracyclin-Präparaten beeinträchtigen. Aus diesem Grund sollten Tetracyclin-Präparate mindestens 2 Stunden vor oder 4-6 Stunden nach der Einnahme von Calcium/Vitamin D3 gegeben werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Digitalis und anderen Herzglykosiden kann sich deren Toxizität (Risiko von Dysrhythmien) durch eine Hyperkalzämie erhöhen. Aus diesem Grund müssen entsprechende Patienten in Bezug auf das Elektrokardiogramm (EKG) und den Serumcalciumspiegel überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Bisphosphonaten, Natriumfluorid oder Fluorchinolonen sollte dieses Präparat mindestens 3 Stunden vor der Einnahme von Calcium/Vitamin D3 gegeben werden, da die gastrointestinale Resorption vermindert sein kann.

Oxalsäure (z. B. enthalten in Spinat und Rhabarber) und Phytinsäure (z. B. enthalten in Vollkornprodukten) können die Calciumresorption durch Bildung unlöslicher Verbindungen mit Calciumionen hemmen. Patienten sollten daher innerhalb von 2 Stunden nach dem Verzehr von Nahrungsmitteln mit hohem Gehalt von Oxal- oder Phytinsäure keine Calciumpräparate einnehmen.

Orlistat, die gleichzeitige Behandlung mit Ionenaustauscherharzen wie Colestyramin oder Laxantien wie Paraffinöl kann die gastrointestinale Resorption von Vitamin D reduzieren.

Die gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin, Phenytoin oder Barbituraten kann die Wirkung von Vitamin D3 beeinträchtigen, da die Metabolismusrate ansteigt.

Calciumsalze können die Resorption von Eisen oder Zink beeinträchtigen. Deshalb sollte die Einnahme von Eisen oder Zink mindestens 2 Stunden vor oder nach der Einnahme von Calciumpräparaten erfolgen.

Calciumsalze können die Resorption von Estramustin oder Schilddrüsenhormonen herabsetzen. Es wird daher empfohlen, Calcium/Vitamin-D3-Brausetabletten 2 Stunden nach Einnahme dieser Präparate einzunehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Alendron-HEXAL Plus ist nur zur Anwendung bei postmenopausalen Frauen vorgesehen und sollte daher nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden.

Schwangerschaft
Alendronat
Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten mit der Anwendung von Alendronat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Bei trächtigen Ratten führte die Gabe von Alendronat zu einer Hypokalzämie-induzierten Dystokie (siehe Abschnitt 5.3).

Alendronat sollte während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Calcium/Vitamin D3
Während der Schwangerschaft darf die tägliche Einnahme 1500 mg Calcium und 600 I.E. Colecalciferol (15 µg Vitamin D3) nicht überschreiten. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität hoher Dosen von Vitamin D gezeigt. Calcium/Vitamin-D3-Brausetabletten sollten wegen der hohen Dosierung an Vitamin D während Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit
Alendronat
Es ist nicht bekannt, ob Alendronat bzw. dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Alendronat sollte während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Calcium/Vitamin D3
Calcium und Vitamin D3 gehen in die Muttermilch über.

Fertilität
Alendronat
Bisphosphonate lagern sich in die Knochenmatrix ein, von der sie allmählich über mehrere Jahre hinweg freigesetzt werden. Die Menge an Bisphosphonat, die in den Knochen eines Erwachsenen eingelagert wird, und damit die Menge, die zur Rückfreisetzung in den systemischen Kreislauf zur Verfügung steht, hängt direkt von der Dosis und Dauer der Bisphosphonattherapie ab (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten zum fetalen Risiko beim Menschen vor. Es besteht jedoch ein theoretisches Risiko für fetale Schäden, vorwiegend am Skelett, wenn eine Frau nach Abschluss einer Bisphosphonattherapie schwanger wird. Der Einfluss verschiedener Variablen, wie die Zeit vom Abbruch der Bisphosphonattherapie bis zur Empfängnis, die Rolle des speziell angewendeten Bisphosphonates und die Art der Anwendung (intravenös oder oral), auf dieses Risiko ist noch nicht untersucht worden.

Calcium/Vitamin D3
Es ist nicht zu erwarten, dass normale endogene Spiegel von Calcium und Vitamin D unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität haben.

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 Alendronat berichtet, welche die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen einiger Patienten beeinträchtigen können. Die Reaktion auf Alendronat kann individuell verschieden ausfallen (siehe Abschnitt 4.8).

Calcium/Vitamin D3 haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Alendronat
In einer 1-jährigen Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose entsprach das Gesamtsicherheitsprofil von Alendronat einmal wöchentlich Tabletten (n=519) dem Sicherheitsprofil von 10 mg Alendronat täglich (n=370).

In zwei 3-jährigen Studien mit identischem Studiendesign mit postmenopausalen Frauen (10 mg Alendronat: n=196, Placebo: n=397) waren die Gesamtsicherheitsprofile von Alendronat 10 mg täglich und Placebo vergleichbar.

Nebenwirkungen, bei denen ein Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation von den Prüfärzten als möglich, wahrscheinlich oder sicher eingestuft wurde, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt, sofern sie in einer der Behandlungsgruppen in der 1-jährigen Studie mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % oder in einer der 3-jährigen Studien unter Behandlung mit täglich 10 mg Alendronat mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % und häufiger als in der Placebogruppe auftraten.

	1-jährige Studie		**3-jährige Studien**	
	Alendronat 70 mg einmal wöchentlich (n=519) %	Alendronat 10 mg/Tag (n=370) %	Alendronat 10 mg/Tag (n=196) %	Placebo (n=397) %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Abdominalschmerzen	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
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
Magengeschwür	0,0	1,1	0,0	0,0
Ösophagusulkus	0,0	0,0	1,5	0,0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Muskuloskelettaler (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-) Schmerz	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkrämpfe	0,2	1,1	0,0	1,0
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerz	0,4	0,3	2,6	1,5

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien dokumentiert und/oder nach Markteinführung gemeldet:

Häufigkeitsangaben gemäß MedDRA-Konvention
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

MedDRA-Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**
Erkrankungen des Immunsystems				allergische Reaktionen, einschließlich Urtikaria und Angioödem	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				symptomatische Hypokalzämie, häufig in Verbindung mit prädisponierenden Zuständen [1]	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz; Schwindel	Dysgeusie [2]		
Augenerkrankungen			Uveitis; Skleritis; Episkleritis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo [2]			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerzen; Dyspepsie; Verstopfung; Diarrhoe; Flatulenz; Ösophagusulkus [3]; Dysphagie [3]; aufgetriebenes Abdomen; saures Aufstoßen	Übelkeit; Erbrechen; Gastritis; Ösophagitis [3]; Ösophaguserosionen [3]; Meläna [2]	Ösophagusstrikturen [3]; oropharyngeale Ulzera [3]; Perforationen, Ulzera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt (PUBs) [1]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie [2]; Pruritus [2]	Ausschlag; Erythem	Ausschlag mit Photosensitivität; schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermaler Nekrolyse [4]	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	muskuloskelettale (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-) Schmerzen, teilweise auch stark [1, 2]	Gelenkschwellung [2]		Osteonekrose des Kiefers [1, 4]; atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate) [5]	Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie [2]; peripheres Ödem [2]	vorübergehende Symptome einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), üblicherweise bei Therapiebeginn [2]		

[1] Siehe Abschnitt 4.4
[2] Die Häufigkeit in klinischen Studien war in der Arzneimittel- und der Placebogruppe ähnlich.
[3] Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4
[4] Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung beobachtet. Die Häufigkeit „selten“ wurde auf Grundlage relevanter klinischer Studien geschätzt.
[5] Nach Markteinführung beobachtet.

Osteonekrose des Kiefers
Osteonekrose des Kiefers wurde bei Patienten unter Behandlung mit Bisphosphonaten berichtet. Die Mehrzahl der Berichte bezieht sich auf Krebspatienten, aber solche Fälle wurden auch bei Patienten berichtet, die wegen Osteoporose in Behandlung waren. Osteonekrose des Kiefers trat meistens im Zusammenhang mit einer Zahnextraktion und/oder einer lokalen Infektion (einschließlich Osteomyelitis) auf. Andere Risikofaktoren sind die Diagnose einer Krebserkrankung, Chemotherapie, Strahlentherapie, eine Behandlung mit Kortikosteroiden sowie eine schlechte Mundhygiene; starke muskuloskelettale (Knochen-, Muskel- und Gelenk-) Schmerzen (siehe Abschnitt 4.4).

Calcium/Vitamin D3

MedDRA-Systemorganklasse	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**
Erkrankungen des Immunsystems		allergische Reaktionen	Einzelfälle von systemischen allergischen Reaktionen (anaphylaktische Reaktion, Gesichtsödem, Kehlkopfödem, angioneurotisches Ödem) wurden berichtet
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkalzämie; Hyperkalzurie		Milch-Alkali-Syndrom (häufiger Harndrang, andauernde Kopfschmerzen, andauernde Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Hyperkalzämie, Alkalose und Nierenfunktionsstörung). Üblicherweise nur bei Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Verstopfung; Flatulenz; Übelkeit; Erbrechen; Abdominalschmerzen; Diarrhoe	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus; Hautausschlag; Urtikaria	

Hydriertes Sojaöl kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion besteht ein erhöhtes Risiko für Hyperphosphatämie, Nephrolithiasis und Nephrokalzinose (siehe Abschnitt 4.4).

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Alendronat
Symptome
Hypokalzämie, Hypophosphatämie und unerwünschte Wirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt wie Magenverstimmung, Sodbrennen, Ösophagitis, Gastritis oder Ulzera können infolge einer oralen Überdosierung auftreten.

Behandlung
Es liegen keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung von Alendronat vor. Milch oder Antazida sollten gegeben werden, um Alendronat zu binden. Wegen des Risikos einer ösophagealen Irritation sollte kein Erbrechen herbeigeführt werden, und die Patientin sollte in aufrechter Position bleiben.

Calcium/Vitamin D3
Symptome
Eine Überdosierung kann zu Hypervitaminose, Hyperkalzurie und Hyperkalzämie führen. Als Anzeichen einer Hyperkalzämie können Appetitlosigkeit, Durst, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Abdominalschmerzen, Muskelschwäche, Erschöpfung, Geistesstörungen, Polydipsie, Polyurie, Dehydratation, Knochenschmerzen, Nephrokalzinose, Nierensteine und in schweren Fällen Herzrhythmusstörungen auftreten. Eine extreme Hyperkalzämie kann zu Koma und zum Tode führen. Ständig erhöhte Calciumspiegel können zu irreversiblen Nierenschäden sowie einer Verkalkung der Weichteile, der Gefäße und Organe führen.

Zu den Symptomen des Milch-Alkali-Syndroms gehören häufiger Harndrang, anhaltende Kopfschmerzen, anhaltende Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Hyperkalzämie, Alkalose und Nierenfunktionsstörungen. Das Milch-Alkali-Syndrom der Hyperkalzämie, Alkalose und Nierenfunktionsstörung tritt bei Patienten auf, die große Mengen an Calcium und resorbierbarem Alkali einnehmen. Eine Hyperkalzämie erfordert nicht selten einen Krankenhausaufenthalt. Das Syndrom wurde auch bei einem Patienten berichtet, der die empfohlene Dosis von Calciumcarbonat-enthaltenden Antazida gegen chronische epigastrische Beschwerden eingenommen hatte, und bei einer schwangeren Frau, die hohe, jedoch nicht übermäßig hohe Calciumdosen (etwa 3 g elementares Calcium täglich) einnahm. Metastatische Kalzifikation kann sich entwickeln.

Bei Personen mit normaler Nebenschilddrüsenfunktion und einer Einnahme über mehrere Monate liegt der Schwellenwert für eine Vitamin-D-Intoxikation zwischen 40.000 und 100.000 I.E./Tag und der für eine Calcium-Intoxikation, bei ergänzender Aufnahme, von über 2.000 mg täglich.

Behandlung einer Hyperkalzämie
Die Behandlung ist im Wesentlichen symptomatisch und unterstützend.
Die Behandlung mit Calcium/Vitamin D3 Brausetabletten ist zu unterbrechen, ebenso die Behandlung mit Thiazid-Diuretika, Lithium, Vitamin A, Vitamin D3 und Herzglykosiden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit Bewusstseinsstörungen soll der Magen entleert werden. Rehydration und, entsprechend der Schwere, isolierte oder kombinierte Behandlung mit Schleifendiuretika, Bisphosphonaten, Calcitonin und Kortikosteroiden. Serumelektrolyte, Nierenfunktion und Diurese müssen überwacht werden. In schweren Fällen sollte ein EKG aufgenommen und der zentrale Venendruck (ZVD) verfolgt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation, Bisphosphonate, Kombinationen
ATC-Code: M05BB05

Alendronat
Einer der arzneilich wirksamen Bestandteile von Alendron-HEXAL Plus, Natriumalendronat, ist ein Bisphosphonat, das die durch Osteoklasten vermittelte Knochenresorption ohne eine direkte Wirkung auf die Knochenbildung hemmt. Nicht-klinische Studien zeigten, dass Alendronat bevorzugt an die Stellen der aktiven Knochenresorption bindet. Die Aktivität der Osteoklasten wird gehemmt, die Rekrutierung und Anbindung der Osteoklasten werden jedoch nicht beeinträchtigt. Der unter der Behandlung mit Alendronat gebildete Knochen zeigt eine normale Struktur.

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose
Osteoporose wird definiert als Knochendichte (BMD, bone mineral density) an Wirbelsäule oder Hüfte, die 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert für eine normale, junge Bevölkerung liegt, oder unabhängig von der BMD als Fragilitätsfraktur in der Anamnese.

Die therapeutische Äquivalenz von Alendronat einmal wöchentlich 70 mg Tabletten (n=519) und Alendronat 10 mg täglich (n=370) wurde in einer 1-jährigen, multizentrischen Studie mit postmenopausalen, osteoporotischen Frauen

nachgewiesen. Der Anstieg der BMD an der Lendenwirbelsäule betrug nach einem Jahr Behandlung im Vergleich zu den Ausgangswerten im Mittel 5,1 % (95 %-KI: 4,8; 5,4 %) unter Behandlung mit einmal wöchentlich 70 mg und 5,4 % (95 %-KI: 5,0; 5,8 %) unter Behandlung mit 10 mg täglich. Die Zunahme der BMD in den Behandlungsgruppen 70 mg einmal wöchentlich und 10 mg täglich betrug im Mittel 2,3 % bzw. 2,9 % am Schenkelhals und 2,9 % bzw. 3,1 % an der gesamten Hüfte. Die beiden Behandlungsgruppen waren auch hinsichtlich der Zunahme der BMD an anderen Stellen vergleichbar.

Der Einfluss von Alendronat auf die BMD und Frakturhäufigkeit wurde in zwei identischen Phase-III-Studien (n=994) und in der Fracture Intervention Trial (FIT-Studie: n=6.459) untersucht.

Nach 3 Jahren Behandlung mit täglich 10 mg Alendronat in den Phase-III-Studien war die BMD an Wirbelsäule, Schenkelhals und Trochanter im Vergleich zu Placebo im Mittel um 8,8 %, 5,9 % bzw. 7,8 % höher. Die Gesamt-BMD war ebenfalls signifikant höher. Von den mit Alendronat behandelten Patienten war der Anteil derer, die eine oder mehrere Wirbelfrakturen erlitten hatten, um 48 % niedriger (Alendronat 3,2 % gegenüber Placebo 6,2 %). In der 2-jährigen Verlängerung dieser Studien nahm die BMD an Wirbelsäule und Trochanter weiter zu; auch die BMD am Schenkelhals und die Gesamt-BMD wurden aufrechterhalten.

Die FIT-Studie bestand aus zwei placebokontrollierten Studien mit Alendronat (5 mg täglich über 2 Jahre und anschließend 10 mg täglich über 1 oder 2 Jahre).

- FIT 1: Eine 3-jährige Studie mit 2.027 Patienten mit mindestens einer Wirbel-(Kompressions-)Fraktur zu Beginn der Untersuchung. In dieser Studie reduzierte die einmal tägliche Gabe von Alendronat das Auftreten von mindestens einer neuen Wirbelfraktur um 47 % (7,9 % Alendronat gegenüber 15,0 % Placebo). Zusätzlich wurde eine statistisch signifikante Reduktion der Inzidenz von Hüftfrakturen (1,1 % gegenüber 2,2 %; Reduktion um 51 %) beobachtet.
- FIT 2: Eine 4-jährige Studie mit 4.432 Patienten mit niedriger Knochenmasse, aber ohne Wirbelfraktur zu Beginn der Untersuchung. In dieser Studie wurde in der Analyse der Subgruppe mit osteoporotischen Frauen (37 % des Gesamtkollektivs, die nach der oben beschriebenen Definition an Osteoporose litten) ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Inzidenz von Hüftfrakturen (Alendronat 1,0 % gegenüber Placebo 2,2 %, eine Reduktion um 56 %) und der Inzidenz von mindestens einer Wirbelfraktur (2,9 % gegenüber 5,8 %, eine Reduktion um 50 %) beobachtet.

Ergebnisse der Laboruntersuchung
In klinischen Studien wurde eine asymptomatische, leichte und vorübergehende Abnahme des Calcium- und Phosphatspiegels im Serum bei etwa 18 % bzw. 10 % der Patienten dokumentiert, die 10 mg Alendronat pro Tag einnahmen, gegenüber etwa 12 % bzw. 3 % der Patienten, die ein Placebo erhielten. Abnahmen des Calcium- und Phosphatspiegels im Serum auf < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) bzw. ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) traten jedoch in beiden Behandlungsgruppen mit vergleichbarer Häufigkeit auf.

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

Calcium/Vitamin D3
Im Falle eines Calciummangels unterstützt die Einnahme eines Calciumpräparats die Remineralisierung des Skeletts. Vitamin D3 erhöht die intestinale Resorption von Calcium.

Die Gabe von Calcium und Vitamin D3 wirkt der Sekretion von Parathormon (PTH) entgegen, die durch Calciummangel gefördert wird und eine vermehrte Knochenresorption verursacht.

Eine klinische Studie mit institutionalisierten Patienten, die an einem Vitamin-D-Mangel litten, zeigte, dass die tägliche Einnahme von 1000 mg Calcium/880 I.E. Colecalciferol Brausegranulat über 6 Monate den Wert des 25-hydroxylierten Vitamin-D3-Metaboliten normalisierte und einen sekundären Hyperparathyreoidismus verringerte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alendronat
Resorption
Im Vergleich zu einer intravenösen Referenzdosis betrug die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Alendronat für Dosierungen zwischen 5 und 70 mg bei Frauen 0,64 % bei Anwendung nach nächtlichem Fasten und 2 Stunden vor

Einnahme eines standardisierten Frühstücks. Die Bioverfügbarkeit sank bei Gabe von Alendronat eine oder eine halbe Stunde vor einem standardisierten Frühstück auf etwa 0,46 % bzw. 0,39 %. In Osteoporosestudien war Alendronat wirksam, wenn es mindestens 30 Minuten vor der ersten Tagesmahlzeit oder dem ersten Getränk des Tages eingenommen wurde.

Die Bioverfügbarkeit war vernachlässigbar, wenn Alendronat zusammen mit oder bis zu 2 Stunden nach einem standardisierten Frühstück eingenommen wurde. Kaffee oder Orangensaft minderten die Bioverfügbarkeit von Alendronat um etwa 60 %.

Bei gesunden Probanden hatte die Einnahme von Prednison (3-mal täglich 20 mg über 5 Tage) keinen relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Alendronat (Anstieg im Mittel: 20-44 %).

Verteilung
Studien an Ratten zeigen, dass Alendronat nach intravenöser Gabe von 1 mg/kg zunächst in die Weichteile verteilt, dann aber rasch in den Knochen verlagert oder mit dem Urin ausgeschieden wird. Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State, außerhalb des Knochens, beträgt beim Menschen mindestens 28 l. Nach Einnahme therapeutischer Dosen liegt die Plasmakonzentration von Alendronat unter der Nachweisgrenze (< 5 ng/ml). Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt etwa 78 %.

Biotransformation
Es gibt weder beim Menschen noch beim Tier einen Hinweis darauf, dass Alendronat verstoffwechselt wird.

Elimination
Nach intravenöser Gabe einer Einmaldosis von (^{14}C) Alendronat wurden etwa 50 % der Radioaktivität innerhalb von 72 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Sehr geringe Mengen oder gar keine Radioaktivität wurde im Stuhl wiedergefunden. Nach intravenöser Gabe einer Einmaldosis von 10 mg betrug die renale Clearance von Alendronat 71 ml/min, die systemische Clearance lag nicht über 200 ml/min. Nach intravenöser Gabe fiel die Plasmakonzentration innerhalb von 6 Stunden um mehr als 95 %. Aufgrund der langsamen Freisetzung des in den Knochen eingebauten Alendronats wird die terminale Halbwertszeit beim Menschen auf über 10 Jahre geschätzt. Bei Ratten wird Alendronat nicht über die sauren oder basischen Transportsysteme der Nieren ausgeschieden. Man geht deshalb davon aus, dass Alendronat beim Menschen die Ausscheidung anderer Arzneimittel über diese Systeme nicht beeinflusst.

Nierenfunktionsstörung
Nicht-klinische Studien zeigen, dass der nicht im Knochen eingelagerte Anteil des Arzneimittels rasch mit dem Urin ausgeschieden wird. Nach Langzeitanwendung kumulativer intravenöser Dosen von bis zu 35 mg/kg zeigte sich bei Tieren keine Sättigung der Aufnahme in den Knochen. Ähnlich wie in Tierstudien ist die renale Elimination von Alendronat bei niereninsuffizienten Patienten wahrscheinlich reduziert. Hierzu liegen jedoch keine klinischen Daten vor. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist daher eine stärkere Kumulation von Alendronat im Knochen zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2).

Calcium
Resorption
Beim Auflösen wird das im Brausegranulat enthaltene Calciumsalz in Calciumcitrat umgewandelt. Calciumcitrat wird gut resorbiert, etwa 30-40 % der eingenommenen Dosis.

Verteilung und Biotransformation
99 % des im Körper vorhandenen Calciums befindet sich in der Hartsubstanz von Knochen und Zähnen. Das restliche 1 % befindet sich in den intra- und extrazellulären Körperflüssigkeiten. Etwa 50 % des im Blut befindlichen Calciums liegen in einer physiologisch aktiven, ionisierten Form vor, von der etwa 10 % an Citrat, Phosphat oder weitere Anionen gebunden sind, die verbleibenden 40 % an Proteine, hauptsächlich Albumin.

Elimination
Calcium wird über die Fäzes, im Urin und Schweiß ausgeschieden. Die Ausscheidung über die Nieren hängt von der Glomerulusfiltration sowie der tubulären Calcium-Rückresorption ab.

Vitamin D3
Resorption
Vitamin D wird im Dünndarm leicht resorbiert.

Verteilung und Biotransformation
Im Blutkreislauf sind Colecalciferol und seine Metaboliten an ein spezifisches Globulin gebunden. Colecalciferol wird in der Leber durch Hydroxylierung in die aktive Form, das 25-Hydroxycolecalciferol, umgewandelt. In den Nieren erfolgt eine weitere Umwandlung zu 1,25-Dihydroxycolecalciferol. Dieser Metabolit bewirkt eine erhöhte Calcium-Resorption. Nicht metabolisiertes Vitamin D wird im Fett- bzw. Muskelgewebe gespeichert.

Elimination
Vitamin D wird über die Fäzes und im Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Alendronat
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 zeigten, dass die Gabe von Alendronat an trächtige Ratten mit einer Hypokalzämie-induzierten Dystokie einherging. In Studien an Ratten führten hohe Dosen zu einer erhöhten Inzidenz einer unvollständigen Ossifikation bei den Feten. Die Relevanz dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt.

Calcium/Vitamin D3
Bei Dosen weit über dem humantherapeutischen Bereich wurde in Tierstudien eine Teratogenität beobachtet (siehe Abschnitt 4.6). Außer den bereits an anderen Stellen der Fachinformation gemachten Angaben liegen keine weiteren sicherheitsrelevanten Informationen vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Filmtablette
Tablettenkern
- mikrokristalline Cellulose
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Croscarmellose-Natrium
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Tablettenüberzug
- mikrokristalline Cellulose
- Carrageen
- Macrogol 8000

Brausetablette
- Citronensäure
- Simeticon
- Gelatine
- Lactose-Monohydrat
- Macrogol 6000
- Maisstärke
- Methylcellulose
- Natriumcyclamat
- Natriumhydrogencarbonat
- Povidon K 25
- Saccharin-Natrium
- hydriertes Sojaöl (Ph.Eur.)
- Sucrose
- all-rac-alpha-Tocopherol
- Orangen-Aroma

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Brausetabletten
Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen: 1 Monat

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in OPA-Aluminium-PVC/Aluminium-Blisterpackungen verpackt.

Die Brausetabletten sind in Röhrchen aus Polypropylen mit einem Polyethylen-Stopfen mit Trockenmittel (Silicagel) verpackt.

Packungsgrößen
1 Filmtablette + 6 Brausetabletten
2 Filmtabletten + 12 Brausetabletten
4 Filmtabletten + 24 (2×12) Brausetabletten
3×(4 Filmtabletten + 24 (2×12) Brausetabletten)
4×(4 Filmtabletten + 24 (2×12) Brausetabletten)
6×(4 Filmtabletten + 24 (2×12) Brausetabletten)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

80374.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
6. August 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
27. März 2018

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig