FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma 70 mg/2800 I.E. Tabletten
Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma 70 mg/5600 I.E. Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma 70 mg/2800 I.E. Tabletten
Jede Tablette enthält 70 mg Alendronsäure (als Natriumalendronat [Ph.Eur.]) und 70 Mikrogramm (2.800 I.E.) Colecalciferol (Vitamin D_3).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 87,1 mg Lactose und 13,75 mg Saccharose.

Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma 70 mg/5600 I.E. Tabletten
Jede Tablette enthält 70 mg Alendronsäure (als Natriumalendronat [Ph.Eur.]) und 140 Mikrogramm (5.600 I.E.) Colecalciferol (Vitamin D_3).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 59,1 mg Lactose und 27,5 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma 70 mg/2800 I.E. Tabletten
Oblongförmige, weiße bis fast weiße, bikonvexe Tablette, marmoriert, mit der Prägung „2800“ auf einer Seite, 12,3 mm lang und 6,5 mm breit.

Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma 70 mg/5600 I.E. Tabletten
Rechteckartige, weiße bis fast weiße, bikonvexe Tablette, marmoriert, mit der Prägung „5600“ auf einer Seite, 11,4 mm lang und 7,2 mm breit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma ist indiziert zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose bei Frauen mit Risiko für einen Vitamin-D-Mangel. Es vermindert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette einmal wöchentlich.

Die Patienten sollen angewiesen werden, dass sie beim Versäumnis der Einnahme einer Dosis Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma die Tablette am nächsten Morgen einnehmen sollen, nachdem sie ihr Versäumnis bemerkt haben. Sie sollen keine zwei Tabletten am selben Tag einnehmen, sondern die Einnahme von einer Tablette pro Woche am dafür vorgesehenen Wochentag weiterführen, wie ursprünglich geplant.

Angesichts des Krankheitsverlaufs bei Osteoporose ist Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma zur Langzeittherapie vorgesehen. Die optimale Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung bei Osteoporose ist nicht festgelegt. Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen auf Grundlage des Nutzens und potenzieller Risiken von Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

Die Patienten sollten ergänzend Calcium erhalten, sofern die Versorgung über die Nahrung nicht ausreichend ist (siehe Abschnitt 4.4). Eine zusätzliche Ergänzung mit Vitamin D sollte individuell unter Berücksichtigung der Vitamin-D-Aufnahme durch Vitaminpräparate und Nahrungsergänzungsmittel erwogen werden.

Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma 70 mg/2800 I.E. Tabletten
Die Äquivalenz der Einnahme von 2.800 I.E. Vitamin D_3 einmal pro Woche in Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma und von 400 I.E. Vitamin D einmal pro Tag wurde nicht untersucht.

Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma 70 mg/5600 I.E. Tabletten
Die Äquivalenz der Einnahme von 5.600 I.E. Vitamin D_3 einmal pro Woche in Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma und von 800 I.E. Vitamin D einmal pro Tag wurde nicht untersucht.

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

Eingeschränkte Nierenfunktion
Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma wird für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatininclearance von weniger als 35 ml/min aufgrund mangelnder Erfahrung nicht empfohlen. Bei Patienten mit einer Kreatininclearance von mehr als 35 ml/min ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Sicherheit und Wirksamkeit von Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Da keine Daten zur Anwendung der Kombination Alendronat/Colecalciferol bei Kindern unter 18 Jahren vorliegen, sollte dieses Arzneimittel bei ihnen nicht angewendet werden. Derzeit verfügbare Daten zur Anwendung von Alendronat bei Kindern und Jugendlichen sind in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Hinweise, um eine ausreichende Resorption von Alendronat zu gewährleisten:

Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma ist nur mit Wasser (nicht mit Mineralwasser) mindestens 30 Minuten vor der ersten Aufnahme von Nahrung, Getränken oder Arzneimitteln (einschließlich Antazida, Calcium- und Vitaminergänzungsmitteln) für den Tag einzunehmen. Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrungsmittel und manche Arzneimittel können möglicherweise die Resorption von Alendronat beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8).

Folgende Anweisungen sind genau zu befolgen, um das Risiko für ösophageale Reizungen und damit verbundene Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4):
- Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma soll nach dem morgendlichen Aufstehen nur mit einem vollen Glas Wasser (mindestens 200 ml) geschluckt werden.
- Die Patienten sollen Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma nur als Ganzes schlucken. Die Patienten sollen die Tablette nicht zerdrücken, nicht kauen oder die Tablette im Mund zergehen lassen, da ein Risiko für oropharyngeale Ulzera besteht.
- Die Patienten sollen nach Einnahme von Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma mindestens 30 Minuten und ebenfalls bis nach der ersten Mahlzeit des Tages warten, bevor sie sich hinlegen.
- Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma soll nicht vor dem Schlafengehen oder vor dem morgendlichen Aufstehen des Tages eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Erkrankungen des Ösophagus und andere Faktoren, welche die ösophageale Entleerung verzögern, wie Strikturen oder Achalasie
- Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten aufrecht zu stehen oder zu sitzen
- Hypokalzämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alendronat

Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt

Alendronat kann lokale Irritationen der Schleimhäute des oberen Gastrointestinaltraktes verursachen. Aufgrund der möglichen Verschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung sollte Alendronat bei Patienten mit aktiven gastrointestinalen Erkrankungen, wie Dysphagie, Erkrankungen des Ösophagus, Gastritis, Duodenitis, Ulzera, oder mit kürzlich aufgetretenen (innerhalb des letzten Jahres), schweren gastrointestinalen Erkrankungen, wie z. B. peptisches Ulkus, aktive gastrointestinale Blutungen oder chirurgische Eingriffe im oberen Gastrointestinaltrakt außer Pyloroplastik, nur unter besonderer Vorsicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus sollte der verschreibende 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 der Einnahme von Alendronat berichtet (teilweise waren diese schwerwiegend und erforderten eine Krankenhauseinweisung). Der Arzt soll deshalb aufmerksam auf alle Anzeichen und Symptome achten, die auf mögliche ösophageale Reaktionen hinweisen, und die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, beim Auftreten von Symptomen ösophagealer Irritation wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken oder retrosternale Schmerzen oder neues oder sich verschlimmerndes Sodbrennen das Arzneimittel abzusetzen und ärztliche Beratung einzuholen (siehe Abschnitt 4.8).

Das Risiko schwerer ösophagealer Nebenwirkungen scheint bei Patienten erhöht zu sein, die das Arzneimittel nicht korrekt einnehmen und/oder es nach dem Auftreten von Symptomen, die auf eine ösophageale Irritation hinweisen, weiter einnehmen. Es ist sehr wichtig, dass alle Dosierungsanweisungen an den Patienten weitergegeben werden und vom Patienten verstanden werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sollen darüber informiert werden, dass das Risiko ösophagealer Probleme erhöht sein kann, wenn sie diese Anweisungen nicht einhalten.

Während in groß angelegten klinischen Studien mit Alendronat kein erhöhtes Risiko festgestellt wurde, wurden selten (nach Markteinführung) Magen- und Duodenalulzera, darunter manche schwerwiegend und mit Komplikationen, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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 enthält 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 einem schlechten Zahnstatus 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 des Kiefers 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.

Knochennekrose des äußeren Gehörgangs
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 oder Ausfluss, einschließlich chronischer Ohreninfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

Muskuloskelettale Schmerzen
Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen wurden bei Patienten unter Bisphosphonaten berichtet. Nach Markteinführung waren diese Symptome selten schwerwiegend und/oder mit Einschränkungen der Beweglichkeit verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Der Zeitpunkt des Auftretens dieser Symptome variierte von einem Tag bis zu mehreren Monaten nach Therapiebeginn. Bei den meisten Patienten gingen die Beschwerden nach dem Absetzen der Therapie zurück. Bei einem Teil der Patienten traten die Symptome erneut auf, wenn die Therapie mit demselben Arzneimittel oder einem anderen Bisphosphonat wieder aufgenommen wurde.

Atypische 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.

Atypische Frakturen anderer Knochen
Atypische Frakturen anderer Knochen, wie der Ulna und Tibia, wurden auch bei Patienten, die eine Langzeitbehandlung erhielten, berichtet. Wie bei den atypischen Femurfrakturen treten diese Frakturen nach einem minimalen oder keinem Trauma auf, und bei einigen Patienten treten Prodromalschmerzen auf, bevor es zu einer vollständigen Fraktur kommt. In Fällen von Ulnafrakturen kann dies mit der wiederholten Belastung durch den langfristigen Gebrauch von Gehhilfen zusammenhängen.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma wird für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatininclearance von weniger als 35 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Knochen- und Mineralstoffwechsel
Andere mögliche Ursachen einer Osteoporose neben Östrogen-Mangel und Alter sollten in Betracht gezogen werden.

Eine bestehende Hypokalzämie muss ausgeglichen werden, bevor die Therapie mit Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma begonnen wird (siehe Abschnitt 4.3). Andere Erkrankungen, die den Mineralstoffwechsel beeinträchtigen (wie Vitamin-D-Mangel und Hypoparathyreoidismus), sollten vor Beginn der Therapie mit diesem Arzneimittel ebenfalls adäquat behandelt werden. Der Vitamin-D-Gehalt von Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma ist nicht zur Behandlung eines Vitamin-D-Mangels geeignet. Bei Patienten mit diesen Erkrankungen sollten unter der Therapie mit Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma das Serum-Calcium sowie Symptome einer Hypokalzämie überwacht werden.

Aufgrund der Stimulation der Knochenmineralisation durch Alendronat können Abnahmen des Serum-Calciums und -Phosphats auftreten, insbesondere bei Patienten unter Glukokortikoidbehandlung, bei denen die Calciumresorption vermindert sein kann. Diese Veränderungen sind üblicherweise gering und asymptomatisch. Jedoch wurden selten Fälle symptomatischer Hypokalzämie berichtet, manche auch schwer, die oft bei Patienten mit entsprechenden

prädisponierenden Faktoren auftraten (z. B. Hypoparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel und Calcium-Malabsorption) (siehe Abschnitt 4.8).

Colecalciferol
Vitamin D_3 kann das Ausmaß einer Hyperkalzämie und/oder Hyperkalziurie verstärken, wenn es an Patienten mit Krankheiten, die mit einer unkontrollierten Überproduktion von Calcitriol in Verbindung stehen, gegeben wird (z. B. Leukämie, Lymphom, Sarkoidose). Bei diesen Patienten sind Urin und Serum-Calcium zu überwachen.
Patienten mit einer Malabsorption nehmen möglicherweise nicht ausreichend Vitamin D_3 auf.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alendronat
Nahrungsmittel und Getränke (einschließlich Mineralwasser), Calcium-Ergänzungsmittel, Antazida und einige orale Arzneimittel können die Resorption von Alendronat beeinträchtigen, wenn sie zur gleichen Zeit eingenommen werden. Daher müssen die Patienten nach der Einnahme von Alendronat mindestens 30 Minuten warten, bevor sie andere Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Da die Anwendung von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) mit gastrointestinalen Irritationen einhergehen kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Alendronat Vorsicht geboten.

Colecalciferol
Olestra, Mineralöle, Orlistat und Gallensäureionenaustauscher (z. B. Colestyramin, Colestipol) können die Resorption von Vitamin D beeinträchtigen. Antikonvulsiva, Cimetidin und Thiazide können den Abbaustoffwechsel von Vitamin D verstärken. Eine zusätzliche Ergänzung mit Vitamin D sollte individuell erwogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma ist nur für die Anwendung bei postmenopausalen Frauen vorgesehen und ist daher weder während der Schwangerschaft noch von stillenden Frauen anzuwenden.

Schwangerschaft
Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Alendronat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Alendronat, das an trächtige Ratten gegeben wurde, verursachte Dystokie, die mit einer Hypokalzämie in Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 5.3). In Tierstudien wurde unter hohen Vitamin-D-Dosen Hyperkalzämie und Reproduktionstoxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma darf nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Alendronat/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Colecalciferol und einige seiner aktiven Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität
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 Dosis und Dauer der Bisphosphonattherapie ab (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten über das fetale 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 speziellen Bisphosphonates und die Art der Anwendung (intravenös oder oral), auf dieses Risiko ist nicht untersucht worden.

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

Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma hat keinen oder einen zu vernachlässigenden direkten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten können bestimmte Nebenwirkungen auftreten (z. B. verschwommenes Sehen, Schwindel und starke Knochen-, Muskel- oder Gelenkschmerzen [siehe Abschnitt 4.8]), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen betreffen den oberen Gastrointestinaltrakt einschließlich Bauchschmerzen, Dyspepsie, ösophageales Ulkus, Dysphagie, aufgetriebenes Abdomen und saures Aufstoßen (> 1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Folgende Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung von Alendronat berichtet.

Für die Kombination von Alendronat und Colecalciferol wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen festgestellt.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:
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)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten	symptomatische Hypokalzämie, meist bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Störungen[§]
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel[†]
	Gelegentlich	Dysgeusie[†]
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Augenentzündungen (Uveitis, Skleritis, Episkleritis)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Vertigo[†]
	Sehr selten	Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Bauchschmerzen, Dyspepsie, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz, Ösophagusulkus*, Dysphagie*, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen
	Gelegentlich	Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis*, Ösophaguserosionen*, Meläna[†]
	Selten	Ösophagusstriktur*, oropharyngeale Ulzerationen*, Perforationen, Ulzera und Blutungen (PUBs) im oberen Gastrointestinaltrakt[§]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Alopezie[†], Pruritus[†]
	Gelegentlich	Hautausschlag, Erythem
	Selten	Ausschlag mit Photosensitivität, schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse[‡]

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	muskuloskelettale (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-)Schmerzen, manchmal auch stark†§
	Häufig	Gelenkschwellungen†
	Selten	Osteonekrose des Kiefers‡§, atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)
	Nicht bekannt	atypische Frakturen anderer Knochen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie†, peripheres Ödem†
	Gelegentlich	vorübergehende Symptome einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), üblicherweise bei Therapiebeginn†

§ Siehe Abschnitt 4.4
† Die Häufigkeit in klinischen Studien war in Arzneimittel- und Placebogruppe ähnlich.
* Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4
‡ Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung beobachtet. Die Häufigkeit „selten“ wurde auf Grundlage relevanter klinischer Studien geschätzt.

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen
Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen
Obwohl die Pathophysiologie unklar ist, deuten übereinstimmende Hinweise aus epidemiologischen Studien auf ein erhöhtes Risiko für atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen bei langfristiger Bisphosphonattherapie zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose hin, insbesondere nach drei- bis fünfjähriger Anwendung. Das absolute Risiko für atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Bisphosphonatklasse) ist nach wie vor selten.

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
Infolge einer oralen Überdosis können Hypokalzämie, Hypophosphatämie und Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt, wie Magenverstimmung, Sodbrennen, Ösophagitis, Gastritis oder Ulzera, auftreten.

Behandlung
Spezifische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosis mit Alendronat liegen nicht vor. Bei einer Überdosis mit Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma sollten Milch oder Antazida gegeben werden, um Alendronat zu binden. Wegen des Risikos einer ösophagealen Irritation sollten keine Maßnahmen zum Erbrechen eingeleitet werden und der Patient sollte sich vollständig aufrecht halten.

Colecalciferol
Bei Langzeittherapie allgemein gesunder Erwachsener wurde für Dosierungen von weniger als 10.000 I.E./Tag keine Vitamin-D-Toxizität dokumentiert. In einer klinischen Studie bei gesunden Erwachsenen war eine tägliche Dosis von 4.000 I.E. Vitamin D_3 über bis zu 5 Monate nicht mit Hyperkalziurie oder Hyperkalzämie assoziiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen; Bisphosphonate, Kombinationen
ATC-Code: M05BB03

Wirkmechanismus
Alendronat
Natriumalendronat ist ein Bisphosphonat, das die durch Osteoklasten vermittelte Knochenresorption hemmt, ohne eine direkte Wirkung auf die Knochenbildung auszuüben. Studien zur Präklinik zeigten, dass Alendronat sich bevorzugt an den Stellen der aktiven Resorption konzentriert. Die Aktivität der Osteoklasten wird gehemmt, Rekrutierung und Anbindung der Osteoklasten sind jedoch nicht betroffen. Der unter Therapie mit Alendronat gebildete Knochen ist von normaler Qualität.

Colecalciferol (Vitamin D_3)
Vitamin D_3 wird in der Haut durch UV-Licht über die Umwandlung von 7-Dehydrocholesterol zu Vitamin D_3 produziert. Bei unzureichender Sonnenbestrahlung ist es essenziell, dass Vitamin D_3 ein Bestandteil der Nahrung ist. Vitamin D_3 wird in der Leber zu 25-Hydroxyvitamin D_3 umgewandelt und gespeichert, bis es gebraucht wird. Die Konversion zum aktiven calciummobilisierenden Hormon 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 (Calcitriol) in der Niere ist streng reguliert. Die Hauptwirkung von 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 ist die Erhöhung der intestinalen Resorption von Calcium und Phosphat sowie die Regulierung von Serum-Calcium, der renalen Ausscheidung von Calcium und von Phosphat, der Knochenbildung und Knochenresorption.

Vitamin D_3 wird für eine normale Knochenbildung benötigt. Ein Vitamin-D-Mangel entsteht, wenn Sonnenbestrahlung und Aufnahme aus der Nahrung unzureichend sind. Ein Mangel steht in Verbindung mit einer negativen Calciumbilanz, Knochenverlust und einem erhöhten Risiko für Skelettfrakturen. In schweren Fällen kann ein Mangel zu sekundärem Hyperparathyreoidismus, Hypophosphatämie, Schwäche der proximalen Muskulatur und Osteomalazie und so zu einem weiter erhöhten Risiko für Stürze und Knochenbrüche bei osteoporotischen Personen führen. Eine Ergänzung mit Vitamin D senkt diese Risiken und ihre Konsequenzen.

Osteoporose wird definiert als eine Knochendichte (BMD: bone mineral density) an Wirbelsäule oder Hüfte, die 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert für eine normale, junge Bevölkerung liegt, oder ungeachtet der Knochendichte als vorliegende pathologische Fraktur.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Studien mit Alendronat/Colecalciferol
Die Wirkung der niedrigeren Dosis von Alendronat/Vitamin D_3 (70 mg Alendronat/2.800 I.E. Vitamin D_3) auf den Vitamin-D-Status wurde in einer 15-wöchigen, multinationalen Studie an 682 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose gezeigt (mittlerer Serum-Ausgangswert von 25-Hydroxyvitamin D: 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; Bereich: 22,5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]). Die Patienten erhielten Alendronat/Vitamin D_3 in der niedrigeren Stärke (70 mg/2.800 I.E.) (n = 350) oder Alendronat 70 mg einmal wöchentlich (n = 332); weitere Vitamin-D-Ergänzungsmittel waren untersagt. Nach 15-wöchiger Behandlung waren die mittleren Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D signifikant höher (26 %) in der Gruppe unter Alendronat/Vitamin D_3 (70 mg/2.800 I.E.) (56 nmol/l [23 ng/ml]) als in der Gruppe unter Alendronat allein (46 nmol/l [18,2 ng/ml]). Alendronat/Vitamin D_3 (70 mg/2.800 I.E.) senkte signifikant nach 15 Wochen den Anteil an Patienten mit Vitamin-D-Insuffizienz (Serumwert von 25-Hydroxyvitamin D < 37,5 nmol/l [< 15 ng/ml]) um 62,5 % im Vergleich zu Alendronat allein (12 % vs. 32 %). Alendronat/Vitamin D_3 (70 mg/2.800 I.E.) senkte signifikant den Anteil an Patienten mit Vitamin-D-Mangel (Serumwert von 25-Hydroxyvitamin D < 22,5 nmol/l [< 9 ng/ml]) um 92 % im Vergleich zu Alendronat allein (1 % vs. 13 %). In dieser Studie stiegen nach 15 Wochen die mittleren Serumwerte von 25-Hydroxyvitamin D bei Patienten mit Vitamin-D-Insuffizienz bei Studienbeginn (25-Hydroxyvitamin D 22,5 bis 37,5 nmol/l [9 - < 15 ng/ml]) von 30 nmol/l (12,1 ng/ml) auf 40 nmol/l (15,9 ng/ml) in der Gruppe unter Alendronat/Vitamin D_3 (70 mg/2.800 I.E.) (n = 75) und sanken von 30 nmol/l (12,0 ng/ml) bei Studienbeginn auf 26 nmol/l (10,4 ng/ml) in der Gruppe unter Alendronat allein (n = 70). Hinsichtlich der Mittelwerte von Serum-Calcium, Phosphat oder Calcium im 24-Stunden-Harn gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Wirkung der niedrigeren Dosis von 70 mg Alendronat/2.800 I.E. Vitamin D_3 mit zusätzlicher Gabe von 2.800 I.E. Vitamin D_3, was insgesamt 5.600 I.E. Vitamin D_3 (der Menge von Vitamin D_3 in der höheren Dosis von Alendronat/Vitamin D_3) einmal wöchentlich entspricht, wurde in einer 24-wöchigen Verlängerungsstudie mit 619 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose gezeigt. Die Patientinnen der 2.800-I.E.-Vitamin-D_3-Gruppe erhielten

Alendronat/Vitamin D_3 (70 mg/2.800 I.E.) (n = 299) und die Patientinnen der 5.600-I.E.-Vitamin-D_3-Gruppe erhielten Alendronat/Vitamin D_3 (70 mg/2.800 I.E.) sowie zusätzlich 2.800 I.E. Vitamin D_3 (n = 309) einmal wöchentlich; eine zusätzliche Vitamin-D-Ergänzung war erlaubt. Nach 24-wöchiger Behandlung waren die mittleren Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D in der 5.600-I.E.-Vitamin-D_3-Gruppe (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) signifikant höher als in der 2.800-I.E.-Vitamin-D_3-Gruppe (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). Der Anteil an Patientinnen mit Vitamin-D-Insuffizienz betrug während der 24-wöchigen Verlängerungsstudie 5,4 % in der 2.800-I.E.-Vitamin-D_3-Gruppe vs. 3,2 % in der 5.600-I.E.-Vitamin-D_3-Gruppe. Der Anteil an Patientinnen mit Vitamin-D-Mangel war 0,3 % in der 2.800-I.E.-Vitamin-D_3-Gruppe vs. 0 % in der 5.600-I.E.-Vitamin-D_3-Gruppe. Hinsichtlich der Mittelwerte von Serum-Calcium, Phosphat oder Calcium im 24-Stunden-Harn gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bezüglich des Anteils der Patientinnen mit Hyperkalziurie am Ende der 24-wöchigen Verlängerung ergab sich zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Studien mit Alendronat

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

Die Wirkungen von Alendronat auf Knochenmasse und Frakturinzidenz bei postmenopausalen Frauen wurden in zwei Phase-III-Studien von identischem Design (n = 994) sowie in der Fraktur-Interventions-Studie (FIT: n = 6.459) untersucht.

In den Phase-III-Studien betrugen die mittleren Anstiege der BMD mit Alendronat 10 mg/Tag im Verhältnis zu Placebo nach 3 Jahren 8,8 % an der Wirbelsäule, 5,9 % am Femurhals und 7,8 % am Trochanter. Die BMD des Gesamtskeletts stieg ebenfalls signifikant an. In der mit Alendronat behandelten Gruppe wurde im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine Reduktion um 48 % (Alendronat 3,2 % gegenüber Placebo 6,2 %) bei dem Anteil von Patientinnen, die eine oder mehrere Wirbelfrakturen erlitten, erreicht. In der Zwei-Jahres-Verlängerung dieser Studien hielten die Anstiege der BMD von Wirbelsäule und Trochanter weiterhin an; auch die BMD des Femurhalses und des gesamten Körpers wurde aufrechterhalten.

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

- FIT 1: eine Drei-Jahres-Studie an 2.027 Patientinnen mit mindestens einer vorbestehenden Wirbel-(Kompressions-)Fraktur. In dieser Studie reduzierte die tägliche Gabe von Alendronat das Auftreten von mindestens einer neuen Wirbelfraktur um 47 % (Alendronat 7,9 % gegenüber Placebo 15,0 %). Zusätzlich wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Hüftfrakturen (1,1 % gegenüber 2,2 %; Reduktion um 51 %) festgestellt.
- FIT 2: eine Vier-Jahres-Studie an 4.432 Patientinnen mit einer niedrigen Knochenmasse, aber ohne vorbestehende Wirbelfraktur. In dieser Studie wurde in der Analyse der Subgruppe mit osteoporotischen Frauen (37 % der Gesamtzahl, die nach der o. g. Definition an Osteoporose litten) ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von Hüftfrakturen (Alendronat 1,0 % gegenüber Placebo 2,2 %; Reduktion um 56 %) und in der Inzidenz von mindestens einer Wirbelfraktur (2,9 % gegenüber 5,8 %; Reduktion um 50 %) beobachtet.

Laborwerte

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alendronat

Resorption

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

Der Alendronatbestandteil der Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma (70 mg/2.800 I.E.) Kombinationstablette und der Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma (70 mg/5.600 I.E.) Kombinationstablette ist bioäquivalent zu der Tablette mit 70 mg Alendronat.

Die Bioverfügbarkeit war minimal, wenn Alendronat mit oder bis zu zwei Stunden nach einem standardisierten Frühstück angewendet wurde. Die gemeinsame Einnahme von Alendronat mit Kaffee oder Orangensaft reduzierte die Bioverfügbarkeit um etwa 60 %.

Bei gesunden Probanden führte die Gabe von oralem Prednison (20 mg dreimal täglich über fünf Tage) zu keiner klinisch bedeutsamen Veränderung der oralen Bioverfügbarkeit von Alendronat (Anstieg im Mittel im Bereich von 20 % bis 44 %).

Verteilung

Studien an Ratten haben ergeben, dass Alendronat sich nach intravenöser Gabe von 1 mg/kg vorübergehend in Weichteilgeweben verteilt, sich aber dann rasch in den Knochen umverteilt oder mit dem Urin ausgeschieden wird. Das mittlere Steady-State-Volumen der Verteilung beträgt, den Knochen ausgenommen, mindestens 28 Liter beim Menschen. Die Plasmakonzentrationen nach Aufnahme oraler therapeutischer Dosen von Alendronat sind zu niedrig für einen analytischen Nachweis (< 5 ng/ml). Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt ca. 78 %.

Biotransformation

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Alendronat beim Tier oder beim Menschen metabolisiert wird.

Elimination

Nach intravenöser Gabe einer einzelnen Dosis von [^{14}C]-Alendronat wurden etwa 50 % der radioaktiv markierten Substanz innerhalb von 72 Stunden mit dem Urin ausgeschieden und wenig oder keine Radioaktivität wurde in den Fäzes wiedergefunden. Nach intravenöser Gabe einer einzelnen Dosis von 10 mg betrug die renale Clearance von Alendronat 71 ml/min und die systemische Clearance überschritt nicht 200 ml/min. Die Plasmakonzentrationen fielen um mehr als 95 % innerhalb von sechs Stunden nach intravenöser Gabe. Die terminale Halbwertszeit beim Menschen wird unter Berücksichtigung der Freisetzung von Alendronat aus dem Skelett auf über 10 Jahre geschätzt. Alendronat wird bei Ratten nicht über das saure oder basische Transportsystem der Nieren ausgeschieden und daher wird nicht angenommen, dass es beim Menschen die Ausscheidung anderer Arzneimittel durch diese Transportsysteme beeinflusst.

Colecalciferol

Resorption

Bei gesunden erwachsenen Probanden (Frauen und Männer) betrug nach der Gabe von Alendronat/Vitamin D3 70 mg/2.800 I.E. Tabletten nach nächtlichem Fasten und zwei Stunden vor Aufnahme einer Mahlzeit die mittlere Fläche unter der Serum-Konzentration-Zeit-Kurve (AUC0-120 h) für Vitamin D3 296,4 ng•h/ml (ohne Berücksichtigung endogener Vitamin-D3-Spiegel). Die mittlere maximale Konzentration im Serum (Cmax) von Vitamin D3 betrug 5,9 ng/ml und die Medianzeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration (Tmax) 12 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von 2.800 I.E. Vitamin D3 in Alendronat/Vitamin D3 ist der von allein eingenommenem 2.800 I.E. Vitamin D3 vergleichbar.

Bei gesunden erwachsenen Probanden (Frauen und Männer) betrug die mittlere Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve (AUC0-80 h) nach der Gabe von Alendronat/Vitamin D3 70 mg/5.600 I.E. für Vitamin D3 490,2 ng·h/ml (ohne Adjustierung bezüglich der endogenen Vitamin-D3-Spiegel) nach nächtlichem Fasten und zwei Stunden vor Aufnahme einer Mahlzeit. Die mittlere maximale Konzentration im Serum (Cmax) von Vitamin D3 betrug 12,2 ng/ml und die Medianzeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration (Tmax) 10,6 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von

5.600 I.E. Vitamin D3 in Alendronat/Vitamin D3 ist der von allein eingenommenem 5.600 I.E. Vitamin D3 vergleichbar.

Verteilung
Nach der Resorption geht Vitamin D3 als Bestandteil von Chylomikronen ins Blut über. Vitamin D3 wird rasch verteilt, hauptsächlich in die Leber, wo es zu 25-Hydroxyvitamin D3, der Hauptspeicherform, metabolisiert wird. Kleinere Mengen verteilen sich in Fett- und Muskelgewebe und werden dort als Vitamin D3 gespeichert, um später in den Kreislauf abgegeben zu werden. Zirkulierendes Vitamin D3 ist an Vitamin-D-bindendes Protein gebunden.

Biotransformation
Vitamin D3 wird in der Leber rasch zu 25-Hydroxyvitamin D3 hydroxyliert und dann in der Niere zu 1,25-Dihydroxyvitamin D3, der biologisch aktiven Form, metabolisiert. Vor der Ausscheidung kommt es zu weiterer Hydroxylierung. Ein kleiner Anteil Vitamin D3 wird vor Ausscheidung glukuronidiert.

Elimination
Bei Gabe von radioaktiv markiertem Vitamin D3 an gesunde Probanden betrug die mittlere Ausscheidung der Radioaktivität im Urin nach 48 Stunden 2,4 %, in den Fäzes nach 4 Tagen 4,9 %. In beiden Fällen wurde die Radioaktivität fast ausschließlich als Metaboliten der Ausgangssubstanz ausgeschieden. Die mittlere Halbwertszeit von Vitamin D3 im Serum beträgt ca. 24 Stunden nach einer oralen Dosis von Alendronat/Vitamin D3 (70 mg/2.800 I.E).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Präklinische Studien haben gezeigt, dass der Anteil von Alendronat, der nicht im Knochen abgelagert wird, schnell über den Urin ausgeschieden wird. Es wurden keine Hinweise auf eine Sättigung der Aufnahmefähigkeit des Knochens nach Langzeitdosierung von kumulativen intravenösen Dosen bis zu 35 mg/kg bei Tieren gefunden. Obwohl keine klinischen Daten darüber vorliegen, ist dennoch damit zu rechnen, dass die renale Elimination von Alendronat wie in den Tierversuchen auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert sein wird. Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine etwas erhöhte Kumulation von Alendronat im Knochen zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine nicht-klinischen Studien mit der Kombination von Alendronat und Colecalciferol durchgeführt.

Alendronat
Nicht-klinische Daten auf Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur chronischen Toxizität, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien an Ratten zeigten, dass die Gabe von Alendronat an trächtige Ratten mit dem Auftreten von Dystokie bei den Muttertieren einherging, die auf eine Hypokalzämie zurückzuführen war. In Studien verursachten hohe Dosen bei Ratten ein vermehrtes Auftreten von unvollständiger Ossifikation bei den Feten. Die Bedeutung dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt.

Colecalciferol
In Tierstudien wurden bei weit höheren Dosen als der therapeutischen Dosis beim Menschen reproduktionstoxische Wirkungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Lactose
- Mikrokristalline Cellulose (E 460)
- Croscarmellose-Natrium
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Sonnenblumenöl
- Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) (E 321)
- Gelatine
- Saccharose
- Maisstärke
- Aluminium-Magnesium-Silicat (5,5:6,5:88)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

oPA/Aluminium/PVC//Aluminium-Blisterpackungen

Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma 70 mg/2800 I.E. Tabletten
Umkarton mit 2, 4, 6 oder 12 Tabletten

Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma 70 mg/5600 I.E. Tabletten
Packungsgrößen:
Umkarton mit 2, 4 oder 12 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma 70 mg/2800 I.E. Tabletten
7006075.00.00

Alendronsäure/Colecalciferol - 1 A Pharma 70 mg/5600 I.E. Tabletten
7006076.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassungen:
21. August 2023

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig