

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ossofortin® plus

500 mg/1000 I.E./20 mg

Brausetabletten und Retardtabletten

Calcium, Colecalciferol (Vitamin D) + Fluorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG1 Brausetablette enthält

1.250 mg Calciumcarbonat (entspr. 500 mg Calcium);

10 mg Colecalciferol-Trockenkonzentrat (entspr. 25 µg Colecalciferol = 1000 I.E. Vitamin D)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Sucrose, partiell hydriertes Sojaöl und Natriumverbindungen.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

1 Retardtablette enthält

44,2 mg Natriumfluorid (entspr. 20 mg Fluorid)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Brausetabletten und Retardtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung der Osteoporose

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

Zur Behandlung der Osteoporose nehmen Erwachsene:

1-mal täglich morgens 1 Brausetablette und abends 1 Retardtablette

Ossofortin plus ist kontraindiziert bei Kindern (siehe Abschnitt 4.3).

Zur Beachtung bei natriumdefinierter Diät

1 Brausetablette enthält 43,3 mg Natrium

Art der Anwendung

Um eine Verminderung der Wirksamkeit zu vermeiden, dürfen Brausetabletten und Retardtabletten nicht gleichzeitig eingenommen werden, sondern möglichst im Abstand von 4 bis 6 Stunden, mindestens jedoch im 2-Stunden-Abstand.

Die Brausetablette wird in einem Glas Wasser gelöst und sofort getrunken.

Die Retardtablette wird unzerkaut nach dem Essen mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Dauer der AnwendungKontinuierliche Behandlung

Erfahrungsgemäß ist eine Behandlungszeit von mindestens 2 Jahren erforderlich.

Intermittierende Behandlung

Bei Auftreten von Gelenkbeschwerden (siehe Nebenwirkungen) wird oftmals die Behandlung für 2 Monate unterbrochen und anschließend wieder aufgenommen. Nach einer Behandlung über 3 Monate kann erneut eine Behandlungspause eingelegt werden usw. Die Gesamtdauer der Behandlung sollte mindestens 2 Jahre betragen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen, insbesondere Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz
- erhöhter Blutcalciumspiegel (Hypercalcämie)
- erhöhte Calciumausscheidung im Urin (Hypercalciurie)
- primärer Hyperparathyreoidismus
- Vitamin-D-Überdosierung
- diffuses Plasmozytom
- Knochenmetastasen
- bekanntes Nierensteinleiden infolge zu hoher Calciumausscheidung über die Niere
- Ablagerung von Calciumsalzen im Nierengewebe (Nephrocalcinose)
- Knochenschwund infolge zangsweiser Ruhigstellung im akuten Schub (Immobilisationsosteoporose)

Ossofortin plus darf nicht eingenommen werden

- von Kindern und Jugendlichen im Wachstumsalter
- von Frauen im gebärfähigen Alter
- in der Schwangerschaft und Stillzeit

Ossofortin plus ist nicht angezeigt

- zur Behandlung einer Osteomalazie (Knochenerweichung, Störung der Mineralisation des Knochens)
- zur Behandlung der physiologischen Altersatrophie des Knochens

Kinder

Ossofortin plus darf bei Säuglingen und Kindern generell nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Brausetablette enthält 1,9 mmol (43,3 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

Die Brausetabletten enthalten Sucrose und die Retardtabletten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Ossofortin plus nicht einnehmen.

Eine Calcium- und Alkaliaufnahme aus anderen Quellen (Nahrungsmittel, angereicherte Lebensmittel oder andere Arzneimittel) sollte beachtet werden, wenn Ossofortin plus verschrieben wird. Wenn hohe Dosen an Calcium zusammen mit alkalischen Agentien (wie Carbonaten) gegeben werden, kann dies zu einem Milch-Alkali-Syndrom (Burnett-Syndrom) mit Hypercalcämie, metabolischer Alkalose, Nierenversagen und Weichteilverkalkung führen. Bei Gabe hoher Dosen sollte der Calciumspiegel in Serum und Urin kontrolliert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenBrausetablette

Während einer Behandlung mit Digitalis-Glykosiden führt orales Calcium kombiniert

mit Vitamin D zu einer Erhöhung der Toxizität der Digitalis-Glykoside (Gefahr von Rhythmusstörungen). Eine strenge ärztliche Kontrolle, gegebenenfalls einschließlich EKG-Untersuchung und Kontrolle des Serumcalciumspiegels, ist erforderlich.

Die Resorption und damit die Wirksamkeit verschiedener Antibiotika (z. B. Tetracycline, Chinolone, einige Cephalosporine) und von Eisen- oder Fluor-Präparaten wird durch die gleichzeitige Einnahme der Brausetablette vermindert. Zwischen den Einnahmen sollte deshalb ein Abstand von mindestens 2 Stunden eingehalten werden.

Bei Kombination mit Bisphosphonaten oder Natriumfluorid wird empfohlen, mindestens 2 Stunden zu warten, bevor das Calciumpräparat eingenommen wird, da es sonst zu einer verringerten Resorption des Bisphosphonats kommt.

Thiazid-Diuretika können durch eine Verringerung der renalen Calciumausscheidung zu einer Hypercalcämie führen. Die Calciumspiegel im Plasma sollten während einer Langzeittherapie überwacht werden.

Gleichzeitige Gabe von Rifampicin, Phenytoin oder Barbituraten kann zu einem beschleunigten Abbau und somit zu einer Wirkungsverminderung von Vitamin D führen.

Zwischen der Einnahme von Colestyramin und Ossofortin plus sollten mindestens 2 Stunden Abstand eingehalten werden, da es sonst zu einer Resorptionsbeeinträchtigung des Vitamin D kommt.

Gleichzeitige Gabe von Corticosteroiden kann zu einer Wirkungsverminderung von Vitamin D führen.

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Levothyroxin kann dessen Resorption vermindert sein. Aus diesem Grund sollte zwischen der Einnahme von Levothyroxin und der Brausetablette ein Abstand von mindestens 4 Stunden liegen.

Vitamin D₃ sollte nur in Ausnahmefällen und unter Serum-Calcium-Kontrollen mit Metaboliten oder Analogen des Vitamin D kombiniert werden.

Retardtabletten

Die gleichzeitige Einnahme der Retardtabletten zusammen mit calcium-, magnesium- oder aluminiumhaltigen Medikamenten (z. B. zur Neutralisation von Magensäure) vermindert die Resorption und Wirksamkeit der Retardtabletten.

Deshalb sollen die Brausetablette (Wirkstoff Calcium und Vitamin D₃) und die Retardtablette (Wirkstoff Fluor), ebenso wie die anderen genannten Medikamente, nicht gleichzeitig eingenommen werden, sondern möglichst im Abstand von 4–6 Stunden, mindestens jedoch im 2-Stunden-Abstand.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Ossofortin plus darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden.

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

Ossofortin plus hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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)

Die Einnahme von Ossofortin plus über längere Zeit kann einen erhöhten Calciumspiegel (Hypercalcämie) und eine erhöhte Calciumausscheidung über den Urin (Hypercalciurie) zur Folge haben. Deshalb sollten der Calciumspiegel des Blutes und die Ausscheidung von Calcium über den Urin regelmäßig überwacht werden.

Der Wirkstoff Natriumfluorid wird aus den Retardtabletten verzögert freigesetzt. Deshalb werden gastrointestinale Unverträglichkeitserscheinungen (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Völlegefühl, Blähungen etc.) nur vereinzelt und meist vorübergehend beobachtet.

Nach 2 bis 3 Monaten Behandlung können in den unteren Gliedmaßen, insbesondere in den Sprunggelenken, seltener in den Knie- und Hüftgelenken, leichte Schmerzen auftreten. Sollten diese Schmerzen stärker werden, ist die Behandlung mit Ossofortin plus zeitweilig (2 bis 3 Monate) zu unterbrechen und dann wieder mit der normalen Dosierung oder intermittierend (z. B. 3 Monate Ossofortin plus, 1 Monat Pause) fortzusetzen.

Sojaöl kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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

a) Natriumfluorid

Beim erwachsenen Menschen liegt die Schwellendosis einer akuten Toxizität bei ca. 250 mg Natriumfluorid. Erste Symptome sind als lokale Schleimhautreizungen des Gastrointestinaltraktes zu verstehen: Speichelfluss, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall. Weitere Symptome einer akuten Toxizität sind: Übererregbarkeit des Nervensystems, z. B. Parästhesien, positives Chvostek-Symptom, hyperaktive Reflexe, tonische und klonische Krämpfe. Ferner können Muskelschwäche und Muskel-

schmerzen, Blutdruckabfall, Herzschwäche und Atemdepression auftreten.

Eine akute Vergiftung wird wie folgt behandelt:

1. i. v.-Gabe von Glucose- und isotonischer Kochsalzlösung
2. Magenspülung mit Kalkwasser (= 0,15%ige Calciumhydroxidlösung) oder mit anderen Calciumsalzlösungen, z. B. der Brausetabletten
3. bei ersten Anzeichen von Tetanie: Calciumgluconatlösung intravenös
4. durch parenterale Flüssigkeitsgabe hohen Urinfluss aufrechterhalten

Als Zeichen einer chronischen Intoxikation steht beim Erwachsenen die Knochenfluorose im Vordergrund. Unter therapeutischen Dosen von Natriumfluorid ist bei der Behandlung von Osteoporose eine Knochenfluorose als Ausdruck einer Intoxikation üblicherweise nicht zu erwarten. Dennoch sollten Röntgenkontrolluntersuchungen nach einem halben, spätestens nach einem Jahr durchgeführt werden.

b) Calcium und Colecalciferol (Vitamin D₃)

Hypercalcämie als Folge einer Überdosierung der Brausetabletten über längere Zeit ist aufgrund ihres Vitamin-D-Anteils denkbar (Vitamin-D-Hypervitaminose). Ossofortin plus sowie jede andere Calcium- oder Vitamin-D-Zufuhr – auch mit der Nahrung – ist in einem solchen Fall abzusetzen bzw. ist so weit wie möglich einzuschränken. Die Symptome einer Hypercalcämie sind Verstopfung, Bauchschmerzen, Muskelschwäche, Polyurie, Lethargie und in extremen Fällen Koma. In leichteren Fällen einer Hypercalcämie kann die konsequente Reduktion der oralen Calciumaufnahme (calciumarme Kost, keine Milchprodukte sowie Absetzung von Ossofortin plus) als Gegenmaßnahme ausreichend sein.

In schweren Fällen und in der hypercalcämischen Krise kann die renale Ausscheidung von Calcium durch Rehydratation (Infusion isotonischer Kochsalzlösung), forcierte Diurese sowie im Bedarfsfall durch entsprechende andere weiterführende Maßnahmen erhöht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumcarbonat und Colecalciferol, Kombinationen mit anderen Mitteln
ATC-Code: A12AX51

a) Natriumfluorid

Die positive Wirkung von Fluor auf den Knochen wird nicht durch den Einbau von Fluor in den Knochen erzielt, sondern durch seine Wirkung auf Vorläuferzellen der Osteoblasten. Fluorid führt zu einer Verstärkung der durch Wachstumsfaktoren ausgelösten Signaltransduktionskette und trägt so zu einer vermehrten Bereitstellung reifer Osteoblasten für die Knochenneubildung bei. Wird durch zu hohe Fluoridkonzentrationen eine zu starke Zunahme der Knochenneubildung ausgelöst, kann es zu Mineralisationsdefekten kommen. Knochendichtezunahmen von mehr als 6 % pro Jahr sind häufiger mit der Bildung mechanisch minderwertigen Kno-

chens verbunden. Mineralisationsdefekte werden durch unzureichende Calciumversorgung gefördert. Vitamin D fördert die Resorption von Calcium aus der Nahrung und hat einen positiven Einfluss auf die Mineralisation.

Fluorid wird in den Knochen eingebaut. Die Einbaurate korreliert positiv mit der Konzentration von Fluorid im Serum. Fluorid verdrängt Hydroxylgruppen aus Hydroxyapatit-Komplexen und formt Fluoroapatit-Komplexe. Diese neugebildeten Kristalle sind größer und haben keinen Platz innerhalb der geordneten Kollagenfibrillenstruktur. Die Menge des eingebauten Fluorids ist auch von der Höhe des Calciumangebotes abhängig. Je besser die Calciumversorgung, desto weniger Fluor wird in den Knochen eingebaut.

b) Calcium und Colecalciferol (Vitamin D₃)

Die orale Calciumzufuhr wirkt einer negativen Calciumbilanz entgegen.

Calcium wird im proximalen Teil des Dünndarms bei Gabe in therapeutischen Dosen etwa zu 1/3 der zugeführten Menge resorbiert. Dieser Anteil nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab und kann bei älteren Patienten auf 1/5 reduziert sein, bei Calciummangel oder geringer Calciumzufuhr aber auch erhöht sein.

Die renale Ausscheidung resultiert als Nettoeffekt aus glomerulärer Filtration und Rückresorption, so dass eine erhöhte Menge an Calcium im Blut in der Regel schnell ausgeschieden wird.

Vitamin D, das als einer der Regulatoren des Calciumhaushaltes angesehen werden kann, fördert u. a. die intestinale Resorption von Calcium, erhöht die Rückresorption von Calcium in den Nieren und begünstigt somit die Mineralisation von neuem Knochengewebe.

Insgesamt wird die Calciumbilanz des Körpers positiv beeinflusst, so dass die Mineralisation neuen Knochengewebes verbessert wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

a) Natriumfluorid

Natriumfluorid wird aus den Retardtabletten in vitro zu 100 % freigesetzt. Im Gastrointestinaltrakt wird Natriumfluorid nahezu vollständig resorbiert.

Die Skelettwirkung der Fluoride ist abhängig von der Erhöhung der Fluoridionen im Plasma, wobei das Ausmaß und die Dauer der Konzentrationserhöhung für den Knochen entscheidend ist. Bei Zufuhr von Fluoriden zur Behandlung der Osteoporose ist daher eine möglichst langfristige und gleichmäßige Erhöhung anzustreben. Dies kann erreicht werden, wenn Natriumfluorid in retardierter Zubereitungsform verabreicht wird.

Etwa die Hälfte des resorbierten Fluorids wird im Organismus hauptsächlich im Skelett gespeichert, der Rest wird über die Nieren ausgeschieden. Die normalerweise mäßige Ausscheidung über die Schweißdrüsen kann bei starkem Schwitzen 50 % der Gesamtausscheidung betragen.

b) Calcium und Colecalciferol (Vitamin D₃)
Vitamin D wird gut resorbiert und zirkuliert in gebundener Form mit einer Halbwertszeit von 19–25 Stunden im Plasma, wird im Fettgewebe aber über mehrere Monate gespeichert.

In der Leber wird Vitamin D₃ zu 25-Hydroxycholecalciferol hydroxyliert. In einem zweiten Hydroxylierungsschritt in den Nieren erfolgt die Bildung von 1,25-Dihydroxycholecalciferol.

Die Bildung dieses 1,25-Dihydroxy-Derivates, das eine Plasmahalbwertszeit von 3–5 Tagen aufweist und die biologisch aktive Form darstellt, unterliegt der physiologischen Regulation der Vitamin-D-Aktivität.

Bioverfügbarkeit

Die relative Bioverfügbarkeit von Ossofortin plus wurde im Vergleich zur intravenösen Applikation einer Natriumfluorid-Referenzlösung an 18 gesunden weiblichen und männlichen Probanden untersucht. Geprüft wurde auch die Pharmakokinetik nach einmaliger oraler Gabe von Ossofortin plus (1 Retardtablette, 44,2 mg Natriumfluorid).

Bezogen auf die intravenöse Applikation wurde eine Bioverfügbarkeit der Ossofortin-plus-Retardtablette von 83 % dokumentiert. Der Mittelwert der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) lag bei 268,6 µg/l. Diese maximale Plasma-Konzentration (T_{max}) wurde im Mittel nach 2,5 Std. erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit ($T_{1/2}$) betrug 12,3 Std. Die Fluorid-Ausscheidung über die Niere wurde mit 40,5 % der applizierten Dosis ermittelt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Natriumfluorid

Fluorkonzentrationen im Knochen über 0,6–0,7 % sind mit einer Verschlechterung der biomechanischen Eigenschaften verbunden und daher zu vermeiden. Fluorid hemmt verschiedene Enzymsysteme. Eine Verminderung der Gewebsatmung und der anaeroben Glykolyse sind als toxische Wirkungen anzusehen.

Die calciumbindende Wirkung kann zu hypocalcämischen Zuständen mit entsprechenden systemischen Symptomen einer Übererregbarkeit des Nervensystems führen.

Im Zusammenhang mit der Wirkung auf die mineralisierenden Gewebe ist mit einer Embryo- und Postnatal-Toxizität zu rechnen. Hinweise auf eine mutagene oder cancerogene Wirkung liegen nicht vor.

b) Calcium und Colecalciferol (Vitamin D₃)
Die toxischen Wirkungen von Vitamin D (Hypervitaminose) entsprechen den Symptomen einer Hypercalcämie und werden durch die gleichzeitige Gabe von Calcium sicherlich begünstigt. Neben der Neigung zu Verstopfung und Bauchschmerzen kann sich eine Hypercalcämie klinisch in Muskelschwäche, Lethargie und in extremen Fällen auch in Koma äußern. Die toxischen Wirkungen von Herzglykosiden können bei Hypercalcämie verstärkt sein.

Ab einer Dosis von 50.000 I.E. Vitamin D über längere Zeit täglich muss bei Personen mit normaler Funktion der Nebenschilddrüse und normaler Vitamin-D-Empfindlichkeit

mit toxischen Wirkungen gerechnet werden. Schon geringe Dosen Vitamin D können bei Säuglingen eine Hyperreaktivität bewirken. Eine bei der Mutter auftretende Hypercalcämie führt auch beim Embryo zu einer hypercalcämischen Symptomatik, kann die Entstehung einer supravulvulären Aortenstenose beim Embryo begünstigen und die Bildung und Sekretion von Parathormonen beim Fetus hemmen. Bei einer auf das Körpergewicht bezogenen höheren toxischen Schwellendosis als für den Menschen konnten bei Maus- und Meerschweinchen-Embryonen toxische Wirkungen von Vitamin D nachgewiesen werden. Mutagene und kanzerogene Eigenschaften von Vitamin D sind nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Brausetablette

All-rac- α -Tocopherol (Ph.Eur.)
Äpfelsäure
Gelatine
Hochdisperses Siliciumdioxid
Maisstärke
Maltodextrin
Natriumcarbonat
Natriumcyclamat
Natriumhydrogencarbonat
Partiell hydriertes Sojaöl
Saccharin-Natrium
Sucrose
Wasserfreie Citronensäure (Ph.Eur.)
Zitronenaroma

Retardtablette

Eisenoxide und -hydroxide (E 172)
Hartparaffin
Hydrierter Kolophoniumglycerolester
Hydriertes Rizinusöl
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Macrogol 6000
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Methylcellulose
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

Brausetablette

Haltbarkeit nach Anbruch: 12 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

- Im Originalbehältnis lagern.
- Die Durchdrückpackung nicht über 30 °C lagern.
- Das Röhrchen fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kombipackungen mit 30/30, 45/45 N 2, 60/60, 90/90, 120/120 N 3 Brausetabletten/Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Strathmann GmbH & Co. KG
Postfach 610425
22424 Hamburg
Telefon: 040/55 90 5-0
Telefax: 040/55 90 5-100
E-Mail: info@strathmann.de
Internet: www.strathmann.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6201.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22.04.1985

Datum der Verlängerung der Zulassung:
20.01.2005

10. STAND DER INFORMATIONEN

September 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt