

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alendronsäure/Colecalciferol AbZ
70 mg/5.600 I.E. Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 70 mg Alendronsäure als Mononatriumalendronat-Monohydrat und 5.600 I.E. (140 Mikrogramm) Colecalciferol (Vitamin D₃).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 11,2 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Kapselförmige, weiße bis cremefarbene Tablette mit einer Größe von ungefähr 12,7 mm × 6,4 mm, gekennzeichnet mit „A70“ auf der einen Seite und „5600“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alendronsäure/Colecalciferol AbZ 70 mg/5.600 I.E. Tabletten werden angewendet zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose bei Frauen mit Risiko eines Vitamin-D-Mangels, die keine Ergänzung mit Vitamin D erhalten.

Alendronsäure/Colecalciferol AbZ 70 mg/5.600 I.E. Tabletten vermindern das Risiko von Wirbel- und Hüftfrakturen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ Tablette** einmal wöchentlich.

Die Patienten sollen angewiesen werden, dass sie beim Versäumnis der Einnahme einer Dosis **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** 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.

Angeichts des Krankheitsverlaufs bei Osteoporose ist **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** zur Langzeittherapie vorgesehen. Die optimale Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung bei Osteoporose ist nicht bekannt. Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen auf Grundlage des Nutzens und potenzieller Risiken von **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** 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). Die Äquivalenz der Einnahme von 5.600 I.E. Vitamin D₃ einmal pro Woche als **Alendronsäure/Colecalciferol**

AbZ 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.

Niereninsuffizienz:

Alendronsäure/Colecalciferol AbZ wird für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 35 ml/min aufgrund mangelnder Erfahrung nicht empfohlen. Bei Patienten mit einer GFR über 35 ml/min ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Da keine Daten vorliegen, sollte **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Hinweise, um eine ausreichende Resorption von Alendronat zu gewährleisten:

Alendronsäure/Colecalciferol AbZ ist nur mit Wasser (kein Mineralwasser) mindestens 30 Minuten vor der ersten Einnahme von Speisen, Getränken oder Arzneimitteln (einschließlich Antazida, Calcium- und Vitaminergänzungsmitteln) für den Tag einzunehmen. Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrungsmittel und manche Arzneimittel beeinträchtigen wahrscheinlich die Resorption von Alendronat (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8).

Folgende Anweisungen sind genau zu befolgen, um das Risiko von ösophagealen Reizungen und damit verbundenen Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4):

- **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** soll nur nach dem morgendlichen Aufstehen mit einem vollen Glas Wasser (mindestens 200 ml) geschluckt werden.
- Die Patienten sollen **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** nur als Ganzes schlucken. Die Patienten sollen die Tablette nicht zerdrücken, nicht kauen und nicht im Mund zergehen lassen, da ein Risiko von oropharyngealen Ulzera besteht.
- Die Patienten sollen sich nicht vor der ersten Nahrungsaufnahme des Tages hinlegen.
- Die Patienten sollen sich nach Einnahme von **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** mindestens 30 Minuten nicht hinlegen.
- **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** 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 Gastrointestinaltrakts verursachen. Aufgrund der möglichen Verschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung sollte Alendronat bei Patienten mit aktiven Erkrankungen im oberen Gastrointestinaltrakt, wie Dysphagie, Erkrankungen des Ösophagus, Gastritis, Duodenitis, Ulzera, oder mit kürzlich (innerhalb des letzten Jahres) aufgetretenen 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 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 der Einnahme von Alendronat berichtet (teilweise waren diese schwerwiegend und erforderten eine Krankenhausweisung). 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 retrosternalen 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 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 festzustellen war, wurden (nach Markteinführung) selten Magen- und Duodenalulzera berichtet, die in einigen Fällen schwerwiegend und mit Komplikationen verbunden waren (siehe Abschnitt 4.8).

Osteonekrose des Kiefers

Osteonekrose des Kiefers, üblicherweise im Zusammenhang mit einer Zahnextrak-

tion und/oder einer lokalen Infektion (einschließlich Osteomyelitis), wurde bei Krebspatienten berichtet, deren Therapieregime vorwiegend intravenös verabreichte Bisphosphonate enthielt. 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 der 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, Rauchen
- Zahnerkrankungen in der Krankengeschichte, schlechte Mundhygiene, Parodontalerkrankungen, invasive zahnärztliche Eingriffe und schlecht angepasster Zahnersatz.

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

Während der Behandlung sollten diese Patienten invasive dentale Eingriffe soweit möglich vermeiden. Wenn Patienten während einer Bisphosphonat-Therapie eine Osteonekrose des Kiefers entwickeln, kann ein dentaler Eingriff zu einer Verschlechterung führen. Es liegen keine Daten vor, die Hinweise darauf geben, ob das Absetzen einer Bisphosphonat-Therapie bei Patienten, die einen dentalen 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 lockere Zähne, Schmerzen oder Schwellungen berichten.

Knochennekrosen 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, einschließlich chronischer Ohreninfektionen, vorgestellt 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 Stress-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.

Niereninsuffizienz

Alendronsäure/Colecalciferol AbZ wird für Patienten mit Niereninsuffizienz mit einer GFR unter 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 AbZ** begonnen wird (siehe Abschnitt 4.3). Andere Erkrankungen, die den Mineralstoffwechsel beeinträchtigen (wie Vitamin-D-Mangel und Hypoparathyreoidismus), sollten vor Beginn der Therapie mit **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** ebenfalls adäquat behandelt werden. Der Vitamin-D-Gehalt von **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** ist nicht zur Behandlung eines Vitamin-D-Mangels geeignet. Bei Patienten mit diesen Erkrankungen sollten unter der Therapie mit **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ**

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 Glukokortikoiden, bei denen die Calciumresorption vermindert sein kann. Diese Veränderungen sind üblicherweise gering und asymptomatisch. Jedoch wurden selten Fälle symptomatischer Hypokalzämie berichtet, die manchmal auch schwer ausgeprägt waren und oft bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Faktoren auftraten (z. B. Hypoparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel und Calcium-Malabsorption) (siehe Abschnitt 4.8).

Colecalciferol

Vitamin D₃ kann das Ausmaß einer Hypokalzämie und/oder Hyperkalziurie verstärken, wenn es bei Patienten mit Krankheiten angewendet wird, die mit einer unkontrollierten Überproduktion von Calcitriol in Verbindung stehen (z. B. Leukämie, Lymphom, Sarkoidose). Bei diesen Patienten sind Urin- und Serum-Calcium zu überwachen.

Patienten mit einer Malabsorption nehmen möglicherweise nicht ausreichend Vitamin D₃ auf.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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 orale Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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

Colecalciferol

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

Bei Behandlung mit Thiaziddiuretika, die die renale Ausscheidung von Calcium vermindern, wird eine Überwachung des Calciumspiegels im Serum empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von Glukokortikoiden kann die Wirkung von Vitamin D vermindern.

Bei Behandlung mit digitalishaltigen Arzneimitteln und anderen Herzglykosiden kann die Anwendung von Vitamin D das Risiko einer digitalisbedingten Toxizität (Arrhythmie) erhöhen. Eine genaue medizinische Überwachung ist erforderlich, gegebenenfalls zusammen mit einer Bestimmung des Calciumspiegels im Serum und elektrokardiographischen Untersuchungen.

Die zytotoxische Substanz Actinomycin und Imidazol-Antimykotika beeinträchtigen die Wirkung von Vitamin D durch Hemmung der Umwandlung von 25-Hydroxyvitamin D zu 1,25-Dihydroxyvitamin D durch das Nierenenzym 25-Hydroxyvitamin-D-1-Hydroxylase.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft

Es liegen keine geeigneten Daten zur Anwendung von **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien mit Alendronat lassen keinen Hinweis auf direkt schädigende Wirkungen in Hinblick auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale oder postnatale Entwicklung erkennen. Alendronat, das an trächtige Ratten gegeben wurde, verursachte Dystokie, die mit einer Hypokalzämie in Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 5.3). In Tierstudien wurden unter hohen Vitamin-D-Dosen Hyperkalzämie

und Reproduktionstoxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alendronat in die Muttermilch übergeht. Colecalciferol und einige seiner aktiven Metaboliten gehen in die Muttermilch über.

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 Bisphosphonat-Therapie 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 Bisphosphonat-Therapie schwanger wird. Der Einfluss verschiedener Variablen wie die Zeit vom Abbruch der Bisphosphonat-Therapie bis zur Empfängnis, die Rolle des speziellen Bisphosphonats und die Art der Anwendung (intravenös oder oral), auf das Risiko wurde nicht untersucht.

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

Alendronsäure/Colecalciferol AbZ hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Unter **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** wurden bestimmte Nebenwirkungen (z. B. Verschwommensehen, Schwindel und starke Knochen-, Muskel- oder Gelenkschmerzen [siehe Abschnitt 4.8]) berichtet, welche die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen einiger Patienten beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

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

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 ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$)

Siehe Tabelle

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,

| | |
|--|--|
| Erkrankungen des Immunsystems: | Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem. |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: | Selten: symptomatische Hypokalzämie, häufig bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Faktoren ¹ |
| Erkrankungen des Nervensystems: | Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel ² Gelegentlich: Dysgeusie ² |
| Augenerkrankungen: | Gelegentlich: Augenentzündungen (Uveitis, Skleritis, Episkleritis) |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: | Häufig: Vertigo ² |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: | Häufig: Bauchschmerzen, Dyspepsie, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz, ösophageales Ulkus ³ , Dysphagie ³ , aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis ³ , ösophageale Erosionen ³ , Meläna ² Selten: Ösophagusstriktur ³ , oropharyngeale Ulzerationen ³ , Perforationen, Ulzera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt (PUBs) ¹ |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: | Häufig: Alopezie ² , Pruritus ² Gelegentlich: Ausschlag, Erythem. Selten: Ausschlag mit Photosensitivität, schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse ⁴ |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: | Sehr häufig: muskuloskelettale (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-)Schmerzen, manchmal auch stark ^{1,2} Häufig: Gelenkschwellungen ¹ Selten: Osteonekrose des Kiefers ^{1,4} , atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate) ⁵ Sehr selten: Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate). |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: | Häufig: Asthenie ² , peripheres Ödem ² Gelegentlich: 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 Verum- und 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 Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung beobachtet.

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

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

Spezifische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosis von Alendronat liegen nicht vor. Bei einer Überdosis von **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** 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 D₃ 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

Alendronsäure/Colecalciferol AbZ ist eine Kombinationstablette mit den beiden Wirkstoffen Mononatriumalendronat-Monohydrat und Colecalciferol (Vitamin D₃).

Alendronat

Mononatriumalendronat ist ein Bisphosphonat, das die durch Osteoklasten vermittelte Knochenresorption hemmt, ohne eine direkte Wirkung auf die Knochenbildung auszuüben. Präklinische Studien zeigten, dass sich Alendronat 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 D₃)

Vitamin D₃ wird in der Haut durch UV-Licht über die Umwandlung von 7-Dehydrocholesterol zu Vitamin D₃ produziert. Bei unzureichender Sonnenbestrahlung ist es notwendig, dass Vitamin D₃ über die Nahrung aufgenommen wird. Vitamin D₃ wird in der Leber zu 25-Hydroxyvitamin D₃ umgewandelt und gespeichert, bis es gebraucht wird. Die Konversion zum aktiven calciummobilisierenden Hormon 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ (Calcitriol) in der Niere ist streng reguliert. Die Hauptwirkung von 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ ist die Erhöhung der intestinalen Resorption von Calcium und Phosphat sowie die Regulierung von Serum-

Calcium, der renalen Ausscheidung von Calcium und Phosphat, der Knochenbildung und der Knochenresorption.

Vitamin D₃ 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 von Skelettfrakturen. In schweren Fällen kann ein Mangel zu sekundärem Hyperparathyreoidismus, Hypophosphatämie, Schwäche der proximalen Muskulatur und Osteomalazie und so zu einem weiter erhöhten Risiko von Stürzen und Knochenbrüchen bei osteoporotischen Personen führen. Eine Ergänzung mit Vitamin D senkt diese Risiken und ihre Konsequenzen.

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

Studien mit Alendronsäure/Colecalciferol AbZ

Die Wirkung von **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** (Alendronat 70 mg/2.800 I.E. Vitamin D₃ und Alendronat 70 mg/5.600 I.E. Vitamin D₃) auf den Vitamin-D-Status wurde in einer 15-wöchigen, multinationalen Studie belegt, in die 476 kaukasische Frauen mit postmenopausaler Osteoporose aufgenommen wurden (Serum-25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel zu Studienbeginn: Mittelwert 18,76 ng/ml; Spanne 9,0–47,7 ng/ml; Alter: Mittelwert 63 Jahre; Spanne 42–93 Jahre). Die Patientinnen erhielten die niedrigere Stärke (70 mg/2.800 I.E.) von **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** (n = 157), die höhere Stärke (70 mg/5.600 I.E.) (n = 161) oder [Fosamax] (Alendronat) 70 mg (n = 158) einmal wöchentlich; zusätzliche Vitamin-D-Ergänzungspräparate waren nicht erlaubt.

Alle Patientinnen erhielten eine Ergänzung mit oralem Calcium in einer Dosis von 500 mg täglich. Die Patientinnen mussten Ernährungseinschränkungen beachten und die Exposition gegenüber Sonnenlicht begrenzen. Nach 15 Wochen Behandlung lagen die mittleren Serum-25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel in den Gruppen mit **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** (70 mg/2.800 I.E. und 70 mg/5.600 I.E.) höher (24,07 ng/ml bzw. 28,13 ng/ml) als in der Gruppe mit Alendronat allein (18,07 ng/ml).

Der Prozentanteil von Patientinnen mit Vitamin-D-Mangel (Serum-25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel < 37,5 nmol/l [< 15 ng/ml]) war bis Woche 15 unter **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** (70 mg/2.800 I.E.) gegenüber Alendronat allein um 75,06 % und unter **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** (70 mg/5.600 I.E.) um 87,44 % signifikant reduziert (8,8 % bzw. 4,7 % vs. 37,0 %).

Der Prozentanteil von Patientinnen mit Vitamin-D-Mangel (Serum-25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel < 22,5 nmol/l [< 9 ng/ml]) war unter **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** (70 mg/2.800 I.E.) gegenüber Alendronat

allein um 63,44 % signifikant reduziert (5,1 % vs. 15,1 %).

Das Risiko eines Vitamin-D-Mangels (Serum-25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel [< 9 ng/ml]) war unter **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** (70 mg/5.600 I.E.) gegenüber Alendronat allein um 82,57 % signifikant reduziert (2,7 % vs. 15,1 %).

Studien mit Alendronat

Die therapeutische Gleichwertigkeit von Alendronat 70 mg einmal wöchentlich (n = 519) und Alendronat 10 mg täglich (n = 370) wurde in einer einjährigen multizentrischen 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 lagen bei 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 Gruppe 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 initialen Wirksamkeitsstudien mit identischem Design (n = 944) sowie in der Fraktur-Interventions-Studie (FIT: n = 6.459) untersucht.

In den initialen Wirksamkeitsstudien 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 Placebogruppe eine Reduktion des Anteils von Patientinnen, die eine oder mehrere Wirbelfrakturen erlitten, um 48 % erreicht (Alendronat 3,2 % gegenüber Placebo 6,2 %). In der zweijährigen 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, in denen Alendronat täglich (5 mg täglich über 2 Jahre und anschließend 10 mg täglich entweder über 1 oder 2 Jahre) eingenommen wurde:

- FIT 1: eine dreijährige 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 statistisch signifikante Reduktion der Inzidenz von Hüftfrakturen festgestellt (1,1 % gegenüber 2,2 %; Reduktion um 51 %).
- FIT 2: eine vierjährige Studie an 4.432 Patientinnen mit einer niedrigen Knochenmasse, aber ohne vorbestehende Wirbelfraktur. In dieser Studie wurde in der Analyse der Subgruppe mit osteo-

porotischen Frauen (37 % der Gesamtpopulation, 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 % beziehungsweise 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.

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 in der **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** Kombinations-tablette (70 mg/5.600 I.E.) und die Tablette mit 70 mg Alendronat sind bioäquivalent.

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 ergaben, dass Alendronat sich nach intravenöser Gabe von 1 mg/kg vorübergehend in Weichteilgeweben verteilt, dann aber rasch in den Knochen umverteilt oder mit dem Urin ausgeschieden wird. Das mittlere Steady-State-Volumen der Verteilung beim Menschen beträgt, den Knochen ausgenommen, mindestens 28 Liter. 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 [¹⁴C]-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 innerhalb von sechs Stunden nach intravenöser Gabe um mehr als 95 %. Die terminale Halbwertszeit beim Menschen wird unter Berücksichtigung der Freisetzung von Alendronat aus dem Skelett auf über zehn 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 Elimination anderer Arzneimittel durch diese Transportsysteme beeinflusst.

Colecalciferol

Resorption

70 mg/5.600 I.E. Bei gesunden erwachsenen Probanden (Männern und Frauen) betrug die mittlere Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0-72\text{ h}}$) für Vitamin D₃ nach Anwendung von Alendronsäure/Colecalciferol AbZ nach nächtlichem Fasten 426,671 ng·h/ml (unter Berücksichtigung endogener Vitamin-D₃-Spiegel). Die mittlere maximale Serumkonzentration (C_{max}) von Vitamin D₃ lag bei 12,335 ng/ml und die mediane Zeit bis zur maximalen Serumkonzentration (T_{max}) bei 13,91 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von 5.600 I.E. Vitamin D₃ in **Alendronsäure/Colecalciferol AbZ** ist mit derjenigen von allein angewendeten 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 zur biologisch aktiven Form 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ metabolisiert. Vor der Elimination kommt es zu weiterer Hydroxylierung. Ein kleiner Anteil Vitamin D₃ wird vor der Elimination glukuronidiert.

Elimination

Bei Gabe von radioaktiv markiertem Vitamin D₃ an gesunde Probanden betrug die mittlere Elimination 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 eliminiert.

Niereninsuffizienz

Präklinische Studien haben gezeigt, dass der Anteil von Alendronat, der nicht im Knochen abgelagert wird, schnell über den Urin ausgeschieden wird. Bei Tieren wurden nach Langzeitgabe kumulativer intravenöser Dosen von bis zu 35 mg/kg keine Hinweise auf eine Sättigung der Aufnahmefähigkeit des Knochens gefunden. Obwohl keine klinischen Daten darüber vorliegen, ist dennoch damit zu rechnen, dass die renale Elimination von Alendronat wie in den tierexperimentellen Studien 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 nichtklinischen 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 Potential 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

Mannitol (Ph.Eur.)
 Mikrokristalline Cellulose
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
 Sucrose
 Copovidon
 Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.)
 Mittelkettige Triglyceride
 Poly(vinylalkohol), partiell hydrolysiert
 Titandioxid (E 172)
 Macrogol 3350
 Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC-Al-Blisterpackungen in Umkartons mit 4, 4 × 1, 4 (Kalenderpackung), 12, 12 (Kalenderpackung), 16, 24 oder 28 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

89393.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. Juni 2014

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt