

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FOSAVANCE® 70 mg/2.800 I.E. Tabletten

Alendronsäure / Colecalciferol

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 70 mg Alendronsäure als Natriumalendronat $3 \text{ H}_2\text{O}$ und 70 Mikrogramm (2.800 I.E.) Colecalciferol (Vitamin D_3).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 62 mg Lactose und 8 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Kapselförmige, weiße bis cremefarbene Tabletten, gekennzeichnet mit dem Umriss eines Knochens auf der einen Seite und „710“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

FOSAVANCE ist indiziert zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose bei Frauen mit Risiko für einen Vitamin-D-Mangel. FOSAVANCE vermindert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine FOSAVANCE Tablette einmal wöchentlich.

Die Patienten sollen angewiesen werden, dass sie beim Versäumnis der Einnahme einer Dosis FOSAVANCE 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 FOSAVANCE 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 FOSAVANCE 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. Die Äquivalenz der Einnahme von 2.800 I.E. Vitamin D_3 einmal pro Wo-

che in FOSAVANCE und von 400 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:

FOSAVANCE 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.

Pädiatrische Patienten:

Sicherheit und Wirksamkeit von FOSAVANCE wurden bei Kindern unter 18 Jahren nicht nachgewiesen. Da keine Daten zur Anwendung von FOSAVANCE bei Kindern unter 18 Jahren vorliegen, sollte FOSAVANCE bei ihnen nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Hinweise, um eine ausreichende Resorption von Alendronat zu gewährleisten:

FOSAVANCE 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):

- FOSAVANCE soll nach dem morgendlichen Aufstehen nur mit einem vollen Glas Wasser (mindestens 200 ml) geschluckt werden.
- Die Patienten sollten FOSAVANCE 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 sich nicht vor der ersten Nahrungsaufnahme des Tages hinlegen.
- Die Patienten sollen sich nach Einnahme von FOSAVANCE mindestens 30 Minuten nicht hinlegen.
- FOSAVANCE soll nicht vor dem Schlafengehen oder vor dem morgendlichen Aufstehen des Tages eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen einen der arzneilich wirksamen Bestandteile oder 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 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 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 Therapie regime 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, 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.

Muskuloskeletale 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 subtrocantäre 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.

Niereninsuffizienz

FOSAVANCE 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 FOSAVANCE begonnen wird (siehe Abschnitt 4.3). Andere Erkrankungen, die den Mineralstoffwechsel beeinträchtigen (wie Vitamin-D-Mangel und Hypoparathyreoidismus), sollten vor Beginn der Therapie mit FOSAVANCE ebenfalls adäquat behandelt werden. Der Vi-

tamin-D-Gehalt von FOSAVANCE ist nicht zur Behandlung eines Vitamin-D-Mangels geeignet. Bei Patienten mit diesen Erkrankungen sollten unter der Therapie mit FOSAVANCE 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 D₃ kann das Ausmaß einer Hypercalcämie und/oder Hypercalciurie 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 D₃ auf.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose und Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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 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 Abbaustoffwechsel von Vitamin D verstärken. Eine

zusätzliche Ergänzung mit Vitamin D sollte individuell erwogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

FOSAVANCE 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 FOSAVANCE bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien mit Alendronat lassen keinen Hinweis auf direkt schädigende Wirkungen im 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 wurde unter hohen Vitamin-D-Dosen Hypercalcämie und Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3) nachgewiesen.

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 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

FOSAVANCE hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen

von Maschinen. Unter FOSAVANCE 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, ösophagealer 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 (≥ 1/10); häufig (•1/100 bis < 1/10), gelegentlich (•1/1.000 bis < 1/100), selten (•1/10.000, < 1/1.000) bis sehr selten (< 1/10.000)

Erkrankungen des Immunsystems:	<i>Selten:</i> Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	<i>Selten:</i> symptomatische Hypokalzämie, meist bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Faktoren. §
Erkrankungen des Nervensystems:	<i>Häufig:</i> Kopfschmerzen, Schwindel†. <i>Gelegentlich:</i> Dysgeusie†.
Augenerkrankungen:	<i>Gelegentlich:</i> Augenentzündungen (Uveitis, Skleritis, Episkleritis).
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:	<i>Häufig:</i> Vertigo†.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	<i>Häufig:</i> Bauchschmerzen, Dyspepsie, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz, ösophageales Ulkus*, Dysphagie*, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen. <i>Gelegentlich:</i> Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis*, ösophageale Erosionen*, Meläna†. <i>Selten:</i> Ösophagusstriktur*, oropharyngeale Ulzerationen*, Perforationen, Ulzera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt (PUBs) §.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	<i>Häufig:</i> Alopezie†, Pruritus†. <i>Gelegentlich:</i> Hautausschlag, Erythem. <i>Selten:</i> Ausschlag mit Photosensitivität, schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse†.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:	<i>Sehr häufig:</i> muskuloskeletale (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-) Schmerzen, manchmal auch stark †§. <i>Häufig:</i> Gelenkschwellungen†. <i>Selten:</i> Osteonekrose des Kiefers*§, atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)*.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	<i>Häufig:</i> Asthenie†, peripheres Ödem†. <i>Gelegentlich:</i> 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 Verum- 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.

• Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung beobachtet.

4.9 Überdosierung

Alendronat

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

Spezifische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosis mit Alendronat liegen nicht vor. Bei einer Überdosis mit FOSAVANCE 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 Hypercalciurie oder Hypercalciämie assoziiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Therapie von Knochenkrankungen, Bisphosphonate; Kombinationen, ATC-Code: M05BB03

FOSAVANCE ist eine Kombinationstablette mit den beiden arzneilich wirksamen Bestandteilen Natriumalendronat 3 H₂O und Colecalciferol (Vitamin D₃).

Alendronat

Natriumalendronat 3 H₂O 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 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 essenziell, dass Vitamin D₃ ein Bestandteil der Nahrung ist. 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-Dihydroxyvit-

amin D₃ 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 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 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.

Studien mit FOSAVANCE

Die Wirkung von FOSAVANCE (70 mg Alendronat/2.800 I.E. Vitamin D₃) 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 FOSAVANCE in der niedrigeren Stärke (70 mg /2.800 I.E.) (n = 350) oder FOSAMAX (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 FOSAVANCE (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]). FOSAVANCE (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%). FOSAVANCE (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 FOSAVANCE (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.

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 betragen nach einem Jahr im Mittel 5,1% (95% CI: 4,8, 5,4%) in der Gruppe mit 70 mg einmal wöchentlich und 5,4% (95% CI: 5,0, 5,8%) in der Gruppe mit 10 mg täglich. Die mittleren BMD-Zunahmen betragen 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 = 944) sowie in der Fraktur-Interventions-Studie (FIT: n = 6.459) untersucht.

In den Phase-III-Studien betragen 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 plazebokontrollierten 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 % 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 der FOSAVANCE Kombinationstablette (70 mg/2.800 I.E.) und der 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 haben ergeben, dass Alendronat sich nach intravenöser Gabe von 1 mg/kg vorübergehend in Weichteilgewebe 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.

Ausscheidung

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 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 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 Ausscheidung anderer Arzneimittel durch diese Transportsysteme beeinflusst.

Colecalciferol

Resorption

Bei gesunden erwachsenen Probanden (Frauen und Männer) betrug nach der Gabe von FOSAVANCE nach nächtlichem Fasten und zwei Stunden vor Aufnahme einer Mahlzeit die mittlere Fläche unter der Serumkonzentration-Zeit-Kurve ($AUC_{0-120\text{h}}$) für Vitamin D₃ 296,4 ng • h/ml (ohne Berücksichtigung endogener Vitamin-D₃-Spiegel). Die mittlere maximale Konzentration im Serum (C_{max}) von Vitamin D₃ betrug 5,9 ng/ml und die Medianzeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration (T_{max}) 12 Stunden. Die

Bioverfügbarkeit von 2.800 I.E. Vitamin D₃ in FOSAVANCE ist der von allein eingenommenem 2.800 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.

Ausscheidung

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 FOSAVANCE (70 mg/2.800 I.E.).

Nierenfunktionseinschränkung

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 Poten-

zial 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

Mikrokristalline Cellulose
Lactose
Mittelkettige Triglyceride
Gelatine
Croscarmellose-Natrium
Sucrose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.)
Stärke, modifiziert (Mais)
Aluminiumnatriumsilicat
(Siliciumdioxid, Natriumsulfat)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

In der Original-Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen, in Umkartons zu 2, 4, 6 oder 12 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

7.a Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/05/310/001 – 2 Tabletten
EU/1/05/310/002 – 4 Tabletten
EU/1/05/310/003 – 6 Tabletten
EU/1/05/310/004 – 12 Tabletten

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. August 2005
Datum der Verlängerung der Zulassung:
16. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

® Fosavance ist eine eingetragene Marke der Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station N.J.