

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Alendronsäure-ratiopharm® plus
Alfacalcidol 70 mg Tabletten und
1 Mikrogramm Weichkapseln**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

1 Tablette enthält 81,2 mg Mononatriumalendronat-Monohydrat, entsprechend 70 mg Alendronsäure.

1 Weichkapsel enthält 1 µg Alfacalcidol.

Sonstige Bestandteile: Erdnussöl, Mannitol-Sorbitol-Sorbitan-höhere Polyole-Gemisch

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette und Weichkapsel

Alendronsäure-Tabletten 70 mg

Weiß bis gebrochen weiß, biplane runde Tabletten mit abgeschrägten Kanten, mit aufgeprägtem „T“ auf der einen Seite und ohne Kennzeichnung auf der anderen Seite.

Alfacalcidol-Weichkapseln 1 Mikrogramm

Matte, weiß bis gebrochen weiß, ovale Weichkapsel mit dem schwarzen Aufdruck „1,0“.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Alendronsäure vermindert das Risiko von Wirbel- und Hüftfrakturen und für Alfacalcidol wurde eine signifikante Verminderung der Sturzrate bei Älteren nachgewiesen.

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

Alendronsäure-ratiopharm® plus Alfacalcidol besteht aus zwei eigenständigen Formulierungen: einer Tablette mit Alendronsäure, die einmal pro Woche eingenommen wird und einer Weichkapsel mit Alfacalcidol, die einmal pro Tag eingenommen wird. Die Dosierung und Art der Anwendung für beide Formulierungen sind zu beachten:

Hinweise, um eine ausreichende Resorption von Alendronsäure zu gewährleisten:

Alendronsäure-Tabletten 70 mg sind einmal pro Woche einzunehmen, nur mit reinem Wasser und mindestens 30 Minuten vor der ersten Aufnahme von Nahrungsmitteln, Getränken oder Medikamenten für den Tag. Andere Getränke, einschließlich Mineralwasser, Nahrungsmittel und einige Medikamente können möglicherweise die Resorption von Alendronsäure beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Damit die Tabletten so schnell wie möglich in den Magen gelangen und somit die Möglichkeit lokaler und ösophagealer Reizungen bzw. unerwünschter Wirkungen vermindert wird (siehe Abschnitt 4.4), sollten folgende Hinweise beachtet werden:

- Alendronsäure-Tabletten 70 mg sollen nur nach dem täglichen Aufstehen mit einem vollen Glas Wasser (mindestens 200 ml) geschluckt werden.

- Die Patienten sollen die Tablette nicht kauen oder im Mund zergehen lassen, da das Risiko für die Ausbildung oropharyngealer Ulzera besteht.
- Die Patienten sollen sich nach Einnahme von Alendronsäure-Tabletten 70 mg mindestens 30 Minuten nicht hinlegen.
- Die erste Nahrungsaufnahme des Tages darf frühestens 30 Minuten nach Einnahme der Tablette erfolgen.
- Alendronsäure-Tabletten 70 mg sollen nicht vor dem Schlafengehen oder vor dem ersten Aufstehen des Tages eingenommen werden.

Die Patienten sollten ergänzend Calcium erhalten, sofern die Versorgung über die Nahrung nicht ausreichend ist (siehe Abschnitt 4.4).

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

Anwendung bei älteren Menschen:

In klinischen Studien gab es keinen altersabhängigen Unterschied im Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofil von Alendronsäure. Daher ist eine Dosisanpassung bei älteren Menschen nicht erforderlich.

Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen:

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

Alendronsäure-Tabletten 70 mg wurden zur Behandlung der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose nicht untersucht.

Alfacalcidol sollte am Abend eingenommen werden.

Die empfohlene Dosierung beträgt 1 µg pro Tag. Während der Therapie sollte die Serumcalciumkonzentration überwacht werden und bei erhöhten Werten (> 2,6 mmol/l) muss überprüft werden, ob zusätzlich calciumhaltige Substanzen aufgenommen werden. Ist dies der Fall, muss deren Einnahme abgebrochen werden. Ist dies nicht möglich, muss die Einnahme der Alfacalcidol-Weichkapseln unterbrochen werden, bis wieder normale Serumcalciumkonzentrationen erreicht sind (2,2–2,6 mmol/l).

Die Kapseln sollten im Ganzen mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit geschluckt werden. Über die Dauer der Behandlung ist vom Arzt für jeden Patienten individuell zu entscheiden.

Die Einnahme von **Alendronsäure-ratiopharm® plus Alfacalcidol** muss unterbrochen werden, wenn eine der Formulierungen für den Patienten nicht geeignet ist.

Die beiden Bestandteile von **Alendronsäure-ratiopharm® plus Alfacalcidol**, Alendronsäure und Alfacalcidol, können entgegengesetzte Wirkungen ausüben, um größere Schwankungen der Serumcalciumkonzentration zu vermeiden.

Beide Substanzen können die Calciumkonzentration im Blut beeinflussen: Alendronsäure kann sie vermindern, Alfacalcidol erhöhen. Der behandelnde Arzt sollte dies beachten.

Auf Grund der Art des Krankheitsprozesses bei Osteoporose ist **Alendronsäure-ratiopharm® plus Alfacalcidol** für den Langzeitgebrauch bestimmt.

Alendronsäure-ratiopharm® plus Alfacalcidol ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Alendronsäure und/oder Alfacalcidol oder einen der sonstigen Bestandteile
- Erkrankungen des Ösophagus und andere Faktoren, die die Ösophagusentleerung verzögern wie Strikturen oder Achalasie
- Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten aufrecht zu stehen oder zu sitzen
- Hypokalzämie. Siehe auch Abschnitt 4.4
 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
- Bekannte Vitamin-D-Überempfindlichkeit
- Manifeste Vitamin-D-Intoxikation
- Calciumkonzentrationen im Plasma über 2,6 mmol/l, ein Calcium-Phosphat-Produkt über 3,7 (mmol/l)² und Alkalose mit pH-Werten über 7,44 im venösen Blut (Milch-Alkali-Syndrom, Burnett-Syndrom)
- Hyperkalzämie
- Hypermagnesiämie
- Dialysepatienten
- Patienten mit Nierensteinen in der Vorgeschichte oder mit Sarkoidose haben ein größeres Risiko
- Kinder und Jugendliche.

Die beiden Bestandteile von **Alendronsäure-ratiopharm® plus Alfacalcidol**, Alendronsäure und Alfacalcidol, können entgegengesetzte Wirkungen ausüben, um größere Schwankungen der Serumcalciumkonzentration zu vermeiden. Beide Substanzen können die Calciumkonzentration im Blut beeinflussen: Alendronsäure kann sie vermindern, Alfacalcidol erhöhen. Der behandelnde Arzt sollte dies beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt**

Alendronsäure kann zu lokalen Reizungen der Schleimhaut des oberen Gastrointestinaltrakts führen. Da eine vorbestehende Erkrankung sich möglicherweise verschlechtern kann, sollte Alendronsäure nur mit besonderer Vorsicht bei folgenden Personen verabreicht werden: Patienten mit aktiven Problemen im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts wie Dysphagie, Ösophagus-erkrankungen, Gastritis, Duodenitis oder Ulzera sowie Patienten mit einer kurz zurückliegenden Vorgeschichte (innerhalb des vergangenen Jahres) schwerer gastro-intestinaler Erkrankungen wie peptischer Ulzera oder aktiver gastro-intestinaler Blutung oder chirurgischen Eingriffen am oberen Gastrointestinaltrakt mit Ausnahme einer Pyloroplastik (siehe auch Abschnitt 4.3).



Ösophageale Reaktionen (manchmal von schwerem Ausmaß mit der Notwendigkeit einer stationären Einweisung) wie Ösophagitis, Ösophagusulzera und Ösophaguserosionen, selten gefolgt von Ösophagusstrikturen, wurden bei Patienten beschrieben, die Alendronsäure erhalten hatten. Der behandelnde Arzt sollte daher aufmerksam auf Anzeichen oder Symptome achten, die auf mögliche ösophageale Reaktionen hinweisen. Die Patienten sollten darüber hinaus angewiesen werden, Alendronsäure abzusetzen und ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sie Symptome einer ösophagealen Reizung bemerken wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken oder retrosternale Schmerzen oder neu aufgetretene oder verschlimmerte Sodbrennen. Das Risiko schwerer unerwünschter Wirkungen von Seiten des Ösophagus scheint größer zu sein bei Patienten, die Alendronsäure nicht korrekt und/oder weiterhin einnehmen, nachdem Symptome aufgetreten sind, die auf eine ösophageale Reizung hinweisen. Es ist von großer Bedeutung, dem Patienten die vollständigen Dosierungsangaben zu geben und sicherzustellen, dass er sie auch versteht (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass ein Nichtbefolgen dieser Anweisungen das Risiko für Ösophagusprobleme erhöhen kann.

Bei Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus sollte der verordnende Arzt den Nutzen und die möglichen Risiken von Alendronsäure jeweils individuell abwägen.

Während in ausgedehnten klinischen Studien kein erhöhtes Risiko beobachtet wurde, hat es (nach der Markteinführung) seltene Berichte über Magen- und Duodenalulzera gegeben, einige davon schwer und mit Komplikationen verbunden. Ein kausaler Zusammenhang kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, dass sie nach Vergessen einer Dosis von Alendronsäure eine Tablette an dem Morgen einnehmen sollten, nachdem sie ihr Versäumnis bemerkt haben. Sie sollten nicht zwei Tabletten am gleichen Tag einnehmen, sondern weiterhin eine Tablette einmal wöchentlich wie ursprünglich vorgesehen an dem von ihnen gewählten Tag.

Osteonekrose des Kiefers

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

Bei der Beurteilung des individuellen Risikos für die Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers sollten folgende Risikofaktoren beachtet werden:

- Potenz des Bisphosphonats (am höchsten für Zoledronsäure), Art der Anwendung (siehe oben) und kumulative Dosis
- Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Kortikosteroide, Rauchen

- Zahnerkrankungen in der Krankengeschichte, schlechte Mundhygiene, Parodontitis, invasive zahnärztliche Eingriffe und schlecht angepasster Zahnersatz. Bei Patienten mit einer schlechten Zahngesundheit sollte eine zahnärztliche Untersuchung mit geeigneten Präventionsmaßnahmen vor einer Behandlung mit Bisphosphonaten in Betracht gezogen werden.

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

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

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

Knochennekrosen 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, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

Muskuloskeletale Schmerzen

Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen wurden bei Patienten unter Therapie mit Bisphosphonaten berichtet. Nach Markteinführung waren diese Symptome selten schwerwiegend und/oder mit Einschränkungen der Beweglichkeit verbunden (siehe Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen). 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 oder einem anderen Bisphosphonat wieder aufgenommen wurde.

Schwerwiegende Hautreaktionen

Nach Markteinführung wurde selten über schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse berichtet.

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leistenschmerzen oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie Fraktur in bildgebenden Verfahren Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaffraktur 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 wird für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer GFR unter 35 ml/min (siehe Abschnitt 4.2) nicht empfohlen.

Da auf Grund unzureichender Erfahrungen Alendronsäure für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 35 ml/min) nicht empfohlen werden kann, wird **Alendronsäure-ratiopharm® plus Alfacalcidol** nicht zur Behandlung von Dialysepatienten empfohlen.

Knochen- und Mineralstoffwechsel

Weitere Ursachen für eine Osteoporose außer Östrogenmangel und Alter sollten erwogen werden.

Eine Hypokalzämie muss ausgeglichen werden, bevor die Therapie mit Alendronsäure begonnen wird (siehe Abschnitt 4.3). Andere Störungen des Mineralstoffhaushalts (wie Vitamin-D-Mangel und Hypoparathyreoidismus) sollten ebenfalls wirksam behandelt werden. Bei Patienten mit diesen Erkrankungen sollten unter der Therapie mit Alendronsäure die Serumcalciumkonzentrationen und Symptome einer Hypokalzämie überwacht werden. Auf Grund der positiven Wirkungen von Alendronsäure auf die Zunahme des Knochenmineralgehalts können Verminderungen der Calcium- und Phosphatkonzentrationen auftreten. Diese sind im Allgemeinen gering und asymptomatisch. Jedoch gibt es seltene Berichte über symptomatische Hypokalzämien, die gelegentlich von schwerem Ausmaß waren und oft bei Patienten mit prädisponierenden Erkrankungen auftraten (z. B. Hypoparathyreoidis-

mus, Vitamin-D-Mangel und Calciummalabsorption). Die Sicherstellung einer angemessenen Calciumaufnahme ist von besonderer Bedeutung bei Patienten, die Glucocorticoide erhalten.

Alfacalcidol kann das Ausmaß einer Hyperkalzämie und/oder Hyperkalzurie erhöhen, wenn es an Patienten mit Erkrankungen verabreicht wird, die mit einer unkontrollierten Überproduktion von Calcitriol verbunden sind (z. B. Leukämien, Lymphome, Sarkoidose). Urin- und Serumcalciumkonzentrationen sollten bei diesen Patienten überwacht werden.

Sonstige Bestandteile

Erdnussöl kann in seltenen Fällen schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz sollten Alfacalcidol-Weichkapseln 1 Mikrogramm nicht einnehmen und daher nicht mit **Alendronsäure-ratiopharm® plus Alfacalcidol** behandelt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme besteht die Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen von Speisen und Getränken (einschließlich Mineralwasser), Calciumsupplementen, Antazida sowie einigen oral einzunehmenden Arzneimitteln mit der Resorption von Alendronsäure. Daher müssen Patienten nach der Einnahme von Alendronsäure mindestens 30 Minuten warten, bevor sie andere orale Medikamente einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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

Weitere klinisch bedeutsame Wechselwirkungen mit Medikamenten werden nicht erwartet. In den klinischen Studien erhielt eine Reihe von Patientinnen ein Östrogenpräparat (intravaginal, transdermal oder oral), während Alendronsäure eingenommen wurde. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet, die der gemeinsamen Verabreichung zugeschrieben wurden.

Auch wenn keine speziellen Interaktionsstudien durchgeführt wurden, wurde Alendronsäure in klinischen Studien gemeinsam mit einem breiten Spektrum häufig verschriebener Medikamente eingesetzt, ohne dass sich Hinweise auf klinisch bedeutsame unerwünschte Wirkungen ergeben hätten.

Vitamin D und seine Derivate dürfen nicht zusammen mit Alfacalcidol verabreicht werden.

Da es sich bei Alfacalcidol um ein hochwirksames Vitamin-D-Derivat handelt, verursacht die gleichzeitige Einnahme wahrscheinlich einen additiven Effekt und bringt damit ein höheres Risiko einer Hyperkalzämie mit sich.

Eine Hyperkalzämie kann bei Patienten, die mit Digitalispräparaten behandelt werden, zu kardialen Arrhythmien führen.

Patienten, die gleichzeitig ein Digitalispräparat und Alfacalcidol-Weichkapseln 1 Mikrogramm einnehmen, müssen daher engmaschig überwacht werden.

Patienten, die Alfacalcidol-Weichkapseln 1 Mikrogramm und Barbiturate oder enzyminduzierende Antikonvulsiva einnehmen, benötigen höhere Dosierungen von Alfacalcidol, um den erwünschten Effekt zu erzielen. Diphenylhydantoin kann die Wirkung von Alfacalcidol ebenfalls beeinträchtigen.

Ebenso können Glucocorticoide den Effekt von Alfacalcidol abschwächen.

Da Gallensalze eine wichtige Rolle bei der Resorption von Alfacalcidol spielen, kann eine Langzeitbehandlung mit Medikamenten, die Gallensäuren binden (Colestyramin, Colestipol), mit Sucralfat und mit Antazida mit einem hohen Aluminiumgehalt von Nachteil sein.

Alfacalcidol-Weichkapseln 1 Mikrogramm und aluminiumhaltige Antazida sollten daher nicht zur gleichen Zeit eingenommen werden, sondern es sollte ein Abstand von 2 Stunden eingehalten werden.

Die Wirkung von Alfacalcidol wird durch die gleichzeitige Verabreichung von Östrogenen bei peri- und postmenopausalen Frauen verstärkt.

Das Risiko einer Hyperkalzämie wird erhöht durch die gleichzeitige Verabreichung von calciumhaltigen Produkten, Thiaziden oder anderen Medikamenten, die die Calciumkonzentration im Blut erhöhen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Anwendung während der Schwangerschaft:

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Alendronsäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung oder postnatale Entwicklung schließen. Alendronsäure verursachte bei schwangeren Ratten eine Dystokie auf Grund einer Hypokalzämie (siehe Abschnitt 5.3). In Anbetracht der Indikation darf Alendronsäure nicht während der Schwangerschaft eingesetzt werden.

Es existieren keinerlei Beobachtungen über schädliche Wirkungen von Alfacalcidol auf den Fetus. Die Überdosierung von Vitamin-D-Derivaten während der Schwangerschaft ist zu vermeiden, da eine anhaltende Hyperkalzämie beim Kind eine körperliche und geistige Retardierung, eine supraaortale Aortenstenose und eine Retinopathie hervorrufen kann.

Anwendung während der Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Alendronsäure in die Muttermilch übergeht.

In Anbetracht der Indikation darf Alendronsäure nicht während der Stillzeit eingesetzt werden.

Die Verabreichung von Alfacalcidol während der Stillzeit könnte den Calcitriolgehalt der Muttermilch erhöhen. Dies ist zu beachten, wenn das Kind zusätzlich Vitamin-D-Supplemente erhält.

Auf Grund unzureichender Datenlage (Alendronsäure) bzw. des Risikos einer Überdosierung (Alfacalcidol) darf **Alendronsäure-**

ratiopharm® plus Alfacalcidol nicht von schwangeren oder stillenden Frauen eingenommen werden.

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

Alendronsäure und Alfacalcidol haben keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Alendronsäure:

In einer 1-Jahres-Studie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose waren die Gesamtsicherheitsprofile von Alendronsäure-Tabletten 70 mg einmal pro Woche (n = 519) und Alendronsäure 10 mg einmal pro Tag (n = 370) vergleichbar.

In zwei 3-Jahres-Studien mit praktisch identischem Design an postmenopausalen Frauen (Alendronsäure 10 mg; n = 196, Placebo: n = 397) waren die Gesamtsicherheitsprofile von Alendronsäure 10 mg einmal täglich und Placebo vergleichbar.

Unerwünschte Ereignisse, die von den Untersuchern als möglicherweise, wahrscheinlich oder sicher medikamentenbezogen eingeschätzt wurden, sind unten dargestellt, falls sie bei $\geq 1\%$ der mit Alendronsäure 10 mg einmal täglich behandelten Patienten auftraten und mit höherer Inzidenz als bei Patienten, die in den 3-Jahres-Studien Placebo erhalten hatten.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Wie alle Arzneimittel kann **Alendronsäure-ratiopharm® plus Alfacalcidol** Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt:

Sehr häufig:	mehr als 1 Behandler von 10
Häufig:	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich:	1 bis 10 Behandelte von 1000
Selten:	1 bis 10 Behandelte von 10 000
Sehr selten:	weniger als 1 Behandler von 10 000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Folgende Nebenwirkungen wurden ebenfalls während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet:

Alendronsäure-Tabletten:

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödemem.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Selten: symptomatische Hypokalzämie [meist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren (siehe Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)].

Tabelle 1

	1-Jahres-Studie		3-Jahres-Studien	
	Alendronsäure 70 mg einmal pro Woche (n = 519) [%]	Alendronsäure 10 mg einmal pro Tag (n = 370) [%]	Alendronsäure 10 mg einmal pro Tag (n = 196) [%]	Placebo (n = 397) [%]
Gastrointestinal				
Abdominalschmerzen	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
Säurereflux	1,9	2,4	2,0	4,3
Übelkeit	1,9	2,4	3,6	4,0
abdominale Auftreibungen	1,0	1,4	1,0	0,8
Obstipation	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarrhoen	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysphagie	0,4	0,5	1,0	0,0
Blähungen	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
Magenulkus	0,0	1,1	0,0	0,0
Ösophagusulkus	0,0	0,0	1,5	0,0
Muskuloskelettal				
muskuloskelettale Schmerzen (Knochen, Muskel oder Gelenke)	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkrämpfe	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurologisch				
Kopfschmerzen	0,4	0,3	2,6	1,5

Erkrankungen des Nervensystems:
Häufig: Kopfschmerzen.

Augenerkrankungen:
Selten: Uveitis, Skleritis, Episkleritis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Häufig: Bauchschmerzen, Dyspepsie, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz, ösophageales Ulkus*, Dysphagie*, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen.

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis*, ösophageale Erosionen*, Meläna.

Selten: Ösophagusstriktur*, oropharyngeale Ulzerationen*, Perforationen, Ulzera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt (PUBs) (siehe Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

* Siehe Abschnitte 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ und 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Hautausschlag, Pruritus, Erythem.

Selten: Ausschlag mit Photosensitivität, schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: muskuloskelettaler (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-)Schmerz.

Selten: Osteonekrose des Kiefers^{1,2}

Sehr selten: Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate).

1: Siehe Abschnitt 4.4

2: Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung beobachtet. Die Häufigkeit „selten“ wurde auf Grundlage relevanter klinischer Studien geschätzt.

Starke muskuloskelettale (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-)Schmerzen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Nach Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet (Häufigkeit selten): Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Selten: vorübergehende Symptome einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), üblicherweise bei Therapiebeginn.

Nach Markteinführung wurden folgende Reaktionen berichtet (Häufigkeit unbekannt):

Erkrankungen des Nervensystems:
(Dreh-)Schwindel.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:
Gelenkschwellungen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Astenie, peripheres Ödem.

Laborwerte:

In klinischen Studien wurden asymptomatische, leichte und vorübergehende Abnahmen des Serum-Kalziums und -Phosphats bei ca. 18 bzw. 10% der Patienten beobachtet, die Alendronsäure 10 mg/Tag einnahmen, gegenüber ca. 12 und 3% derjenigen, die Placebo einnahmen. Dennoch

traten Abnahmen des Serum-Kalziums 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.

Alfacalcidol-Weichkapseln:

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die mit Alfacalcidol-Weichkapseln 1 Mikrogramm behandelt wurden:

Es existieren Berichte über allergische Hautreaktionen und anaphylaktischen Schock, letzterer durch Erdnussöl hervorgerufen, einen der Inhaltsstoffe von Alfacalcidol-Weichkapseln 1 Mikrogramm. Erdnussöl kann in seltenen Fällen zu schweren allergischen Reaktionen führen.

Wird die Dosierung von Alfacalcidol-Weichkapseln 1 Mikrogramm nicht individuell angepasst, kann es zu erhöhten Calciumkonzentrationen im Blut kommen. Die Konzentration kehrt in den Normbereich zurück, wenn das Medikament vorübergehend abgesetzt wird. Fatigue, gastrointestinale Symptome, Durstgefühl und Juckreiz können Anzeichen für eine Erhöhung der Calciumkonzentrationen im Blut sein.

Heterotope Kalzifizierungen (Hornhaut und Blutgefäße) treten bei Patienten unter Alfacalcidol-Einnahme sehr selten auf und haben sich als reversibel erwiesen.

Frühere Erfahrungen haben gezeigt, dass leichte, vorübergehende Anstiege der Phosphatkonzentration bei Patienten unter Alfacalcidol-Einnahme nur selten auftreten. Solchen Anstiegen kann durch Gabe von Inhibitoren der Phosphatresorption (z. B. Calciumpräparate) begegnet werden.

Bei Patienten unter Therapie mit Alfacalcidol-Weichkapseln 1 Mikrogramm müssen die Konzentrationen von Calcium und Phosphat im Blut regelmäßig kontrolliert werden. Diese Kontrollen sollten in wöchentlichen bis monatlichen Abständen durchgeführt werden. Zu Beginn der Behandlung können häufigere Bestimmungen notwendig sein.

Erdnussöl kann selten schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

Die beiden Bestandteile von **Alendronsäure-ratiopharm® plus Alfacalcidol**, Alendronsäure und Alfacalcidol, können entgegengesetzte Wirkungen ausüben, um größere Schwankungen der Serumcalciumkonzentration zu vermeiden. Beide Substanzen können die Calciumkonzentration im Blut beeinflussen: Alendronsäure kann sie vermindern, Alfacalcidol erhöhen. Der behandelnde Arzt sollte dies beachten.

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

Alendronsäure:

Hypokalzämien, Hypophosphatämien und unerwünschte Wirkungen von Seiten des oberen Gastrointestinaltrakts wie Magenverstimmungen, Sodbrennen, Ösophagitis, Gastritis oder Ulzera können bei einer oralen Überdosierung auftreten. Es gibt keine speziellen Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosierung von Alendronsäure. Zur Bindung der Alendronsäure sollten Milch oder Antazida eingenommen werden. Auf Grund des Risikos von Ösophagusreizungen sollte kein Erbrechen induziert werden und der Patient sollte vollständig in aufrechter Position verbleiben.

Alfacalcidol:

Bei Patienten, die eine einzelne versehentliche Überdosis (25–30 µg Alfacalcidol) eingenommen hatten, wurden keine Schädigungen beobachtet.

Länger andauernde Überdosierungen von Alfacalcidol-Weichkapseln 1 Mikrogramm können Hyperkalzämien hervorrufen, die unter bestimmten Umständen lebensbedrohlich sein können.

Das klinische Bild eines Hyperkalzämiesyndroms ist uncharakteristisch: Schwäche, Fatigue, Erschöpfung, Kopfschmerzen, gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Obstipation oder Diarrhöen, Sodbrennen), trockener Mund, Schmerzen in Muskeln, Knochen und Gelenken, Juckreiz oder Palpationen.

Polyurie, Polydipsie, Nykturie und Proteinurie können ebenfalls auftreten, wenn die Konzentrationsfähigkeit der Nieren beeinträchtigt ist. Zusätzlich zu einer Dosisreduktion oder dem vorübergehenden Absetzen von Alfacalcidol können die folgenden Maßnahmen ergriffen werden, in Abhängigkeit von der Schwere der Hyperkalzämie: calciumarme oder calciumfreie Ernährung, Flüssigkeitsgabe, Dialyse, Schleifendiuretika, Glucocorticoide und Calcitonin.

Im Falle einer akuten Überdosierung können eine Magenspülung zu einem frühen Zeitpunkt und/oder die Gabe von Paraffinöl die Resorption vermindern und die Ausscheidung über den Stuhl beschleunigen.

Es gibt kein spezifisches Antidot.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

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

Alendronsäure:

Der aktive Bestandteil ist ein Bisphosphonat, das die Knochenresorption durch Osteoklasten hemmt, ohne einen direkten Einfluss auf die Knochenneubildung auszuüben. Präklinische Studien haben gezeigt, dass sich Alendronsäure bevorzugt an Orten aktiver Knochenresorption anreichert. Die Aktivität der Osteoklasten wird gehemmt, aber die Rekrutierung oder Anbindung der Osteoklasten wird nicht beeinflusst. Der Knochen, der unter Behandlung mit Alendronsäure gebildet wird, ist von normaler Qualität.

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Eine Osteoporose liegt definitionsgemäß vor bei einer Knochendichte (bone mineral density, BMD) im Bereich der Wirbelsäule oder der Hüfte, die 2,5 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts einer normalen jungen Population liegt oder bei vorbestehenden pathologischen Frakturen, unabhängig von der BMD.

Die therapeutische Äquivalenz von Alendronsäure 70 mg einmal wöchentlich (n = 519) und Alendronsäure 10 mg einmal täglich (n = 370) wurde in einer multizentrischen Studie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose über 1 Jahr gezeigt. Der mittlere Anstieg der Lendenwirbelsäulen-BMD betrug nach 1 Jahr gegenüber dem Ausgangswert 5,1% (95%-Konfidenzintervall [KI]: 4,8–5,4%) in der Gruppe mit Gabe von 70 mg einmal wöchentlich und 5,4% (95%-KI: 5,0–5,8%) in der Gruppe mit Gabe von 10 mg einmal täglich. Die mittleren Anstiege der BMD betrugen 2,3% bzw. 2,9% im Bereich des Schenkelhalses und 2,9% bzw. 3,1% in der gesamten Hüfte in der Gruppe mit Gabe von 70 mg einmal wöchentlich bzw. 10 mg einmal täglich. Auch in Bezug auf den Anstieg der BMD an anderen Orten des Skeletts waren die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Wirkungen von Alendronsäure auf die Knochenmasse und Inzidenz von Frakturen bei postmenopausalen Frauen wurden in zwei ersten Wirksamkeitsstudien von identischem Design (n = 994) untersucht und ebenso im Fracture Intervention Trial (FIT, n = 6459).

In den Wirksamkeitsstudien betrugen nach 3 Jahren die mittleren Anstiege der BMD unter Alendronsäure 10 mg einmal täglich im Vergleich zu Placebo 8,8%, 5,9% bzw. 7,8% in der Wirbelsäule, im Schenkelhals bzw. Trochanter. Die BMD des Gesamtskeletts stieg ebenfalls signifikant an. Der Anteil der Patientinnen, bei denen es zu einer oder mehreren Wirbelfrakturen kam, war unter Therapie mit Alendronsäure im Vergleich zu Placebo um 48% vermindert (Alendronsäure 3,2% versus Placebo 6,2%). In der 2-Jahres-Verlängerung dieser Studien nahm die BMD im Bereich der Wirbelsäule und des Trochanters weiter zu und die BMD im Bereich des Schenkelhalses und des Skeletts insgesamt bleiben erhalten.

FIT bestand aus zwei placebokontrollierten Studien mit täglicher Gabe von Alendronsäure (5 mg einmal täglich über 2 Jahre und 10 mg einmal täglich über 1 oder 2 zusätzliche Jahre):

- FIT 1: Eine 3-Jahres-Studie mit 2027 Patientinnen, die zu Studienbeginn mindestens eine Wirbel(kompressions)fraktur hatten. In dieser Studie verminderte die tägliche Gabe von Alendronsäure die Inzidenz von einer oder mehr weiteren Wirbelfrakturen um 47% (Alendronsäure 7,9% versus Placebo 15,0%). Darüber hinaus fand sich eine statistisch signifikante Verminderung bei der Inzidenz von Hüftfrakturen (1,1% versus 2,2%, eine Verminderung um 51%).
- FIT 2: Eine 4-Jahres-Studie an 4432 Patientinnen mit geringer Knochenmasse, aber ohne Wirbelfraktur zu Studienbeginn. In dieser Studie zeigte sich bei der Sub-

gruppenanalyse von Frauen mit Osteoporose (37% der Gesamtpopulation, die der oben genannten Definition der Osteoporose entsprachen) ein signifikanter Unterschied bei der Inzidenz von Hüftfrakturen (Alendronsäure 1,0% versus Placebo 2,2%, eine Verminderung von 56%) und bei der Inzidenz von einer oder mehreren Wirbelfrakturen (2,9% versus 5,8%, eine Verminderung von 50%).

Alfacalcidol:

Alfacalcidol (1-alpha-Hydroxycholecalciferol) wird in der Leber sehr schnell in Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol) umgewandelt. Calcitriol wird als Hauptmetabolit von Cholecalciferol (Vitamin D₃) betrachtet und erhält das Gleichgewicht im Calcium- und Phosphatstoffwechsel aufrecht. Der hauptsächlichste Wirkungsmechanismus von Alfacalcidol beruht auf der Erhöhung der Konzentration von 1,25-Dihydroxycholecalciferol im Kreislauf, was zu einem Anstieg der intestinalen Resorption von Calcium und Phosphat führt. Dies fördert die Knochenmineralisation, vermindert die Konzentration von Parathormon und hemmt die Knochenresorption.

Bei Personen mit gestörter 1-alpha-Hydroxylierung in der Niere erlaubt die Gabe von Alfacalcidol eine ausreichende Bildung von Calcitriol und wirkt damit einem Vitamin-D-Mangel entgegen.

Kombination von Alendronsäure und Alfacalcidol (Alendronsäure-ratiopharm® plus Alfacalcidol):

Die Kombination erleichtert die Behandlung der Osteoporose. Beide aktiven Wirksubstanzen, Alendronsäure und Alfacalcidol, erhöhen den Mineralgehalt der Knochen, aber die Wirkmechanismen sind unterschiedlich und synergistisch. Die Hemmung der katabolen Vorgänge am Knochen durch Alendronsäure wird durch die anabolen Wirkungen am Knochen von Alfacalcidol unterstützt. Alendronsäure vermindert das Risiko für vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen wie z.B. der Hüftfraktur und Alfacalcidol reduziert signifikant die Häufigkeit von Stürzen bei älteren Menschen. Die möglichen Risiken von Hypokalzämie, Hyperkalzämie und Hyperkalzurie werden auf Grund der pharmakologischen Wirkungen beider Stoffe durch die kombinierte Einnahme vermindert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alendronsäure:

Resorption

Bezogen auf eine intravenöse Referenzdosis betrug die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Alendronsäure bei Frauen 0,64% für Dosierungen zwischen 5 und 70 mg mit Gabe nach nächtlichem Fasten und 2 Stunden vor Aufnahme eines standardisierten Frühstücks. Die Bioverfügbarkeit nahm entsprechend auf etwa 0,46% und 0,39% ab, wenn Alendronsäure eine oder eine halbe Stunde vor einem standardisierten Frühstück eingenommen wurde. In Osteoporosestudien war Alendronsäure wirksam, wenn es mindestens 30 Minuten vor dem ersten Essen oder Trinken des Tages eingenommen wurde.



Die Bioverfügbarkeit war zu vernachlässigen, wenn Alendronsäure mit oder bis zu 2 Stunden nach einem standardisierten Frühstück eingenommen wurde. Die gemeinsame Einnahme von Alendronsäure mit Kaffee oder Orangensaft verminderte die Bioverfügbarkeit um etwa 60 %.

Bei gesunden Personen führte die orale Gabe von Prednison (20 mg dreimal täglich über 5 Tage) zu keiner klinisch bedeutsamen Veränderung der oralen Bioverfügbarkeit von Alendronsäure (mittlerer Anstieg im Bereich von 20 % bis 44 %).

Verteilung

Studien an Ratten haben gezeigt, dass Alendronsäure sich nach intravenöser Gabe von 1 mg/kg vorübergehend im Weichteilgewebe verteilt, dann aber rasch in den Knochen umverteilt oder über den Urin ausgeschieden wird. Das mittlere Steady-State-Verteilungsvolumen beim Menschen beträgt, den Knochen ausgenommen, mindestens 28 Liter. Die Plasmakonzentrationen des Medikaments nach oraler Aufnahme therapeutischer Dosierungen 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 Alendronsäure beim Tier oder beim Menschen metabolisiert wird.

Ausscheidung

Nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis von ¹⁴C-Alendronsäure wurden innerhalb von 72 Stunden etwa 50 % der Radioaktivität in den Urin ausgeschieden, während wenig oder keine Radioaktivität in den Fäzes gefunden wurde. Nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis von 10 mg betrug die renale Clearance von Alendronsäure 71 ml/min und die systemische Clearance überschritt nicht 200 ml/min. Die Plasmakonzentrationen fielen innerhalb von 6 Stunden nach intravenöser Gabe um mehr als 95 %. Die terminale Halbwertszeit beim Menschen wird, unter Berücksichtigung der Freisetzung von Alendronsäure aus dem Skelett, auf über 10 Jahre geschätzt. Alendronsäure wird bei Ratten nicht über Säure- oder Basentransportsysteme der Nieren ausgeschieden und daher wird nicht angenommen, dass die Substanz beim Menschen die Ausscheidung anderer Arzneimittel durch diese Transportsysteme beeinflusst.

Charakteristika für Patienten

Präklinische Studien zeigen, dass der Anteil des Medikaments, der nicht im Knochen abgelagert wird, schnell in den Urin ausgeschieden wird. Bei Tieren wurden nach Langzeitgabe von kumulativen intravenösen Dosen bis zu 35 mg/kg keine Hinweise auf eine Sättigung der Aufnahmefähigkeit des Knochens gefunden. Obwohl keine klinischen Daten darüber vorliegen, ist es dennoch wahrscheinlich, dass die Elimination von Alendronsäure über die Niere wie im Tiermodell auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert sein wird. Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine etwas erhöhte Kumulation von Alendronsäure im Knochen zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2 – Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Alfacalcidol:

Alfacalcidol, die aktive Substanz in Alfalcidol-Weichkapseln 1 Mikrogramm, wurde als Vorstufe von 1-alpha-25-Dihydroxycholecalciferol mittels radioaktiver Markierung in Tierversuchen und beim Menschen geprüft. Bei Vorliegen eines Nierenversagens wurde eine schnelle hepatische 25-Hydroxylierung gezeigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Alendronsäure:

Die präklinischen Daten auf Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur chronischen Toxizität, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial weisen auf keine besonderen Gefahren für den Menschen hin. Studien haben gezeigt, dass die Behandlung von trächtigen Ratten mit Alendronsäure bei den Muttertieren zum Auftreten einer Dystokie unter der Geburt führte, die auf eine Hypokalzämie zurückzuführen war. Bei Feten von Ratten verursachten hohe Dosierungen in Studien ein vermehrtes Auftreten von unvollständiger Ossifikation. Die Bedeutung dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt.

Alfacalcidol:

a) Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Alfalcidol wird im Vergleich zu der therapeutischen Dosierung als sehr gering betrachtet. Bei Ratten und Mäusen wurden nach oraler Gabe einer Einzeldosis von Alfalcidol LD-50-Werte von ca. 500 mg/kg Körpergewicht gefunden.

b) Chronische Toxizität

Die Ergebnisse chronischer Toxizitätsstudien wurden im Hinblick auf die pharmakologischen Wirkungen von Alfalcidol auf den Calciumstoffwechsel bewertet; sie umfassen vor allem Hyperkalzämie und Gewebverkalkungen.

c) Reproduktionstoxizität

In Studien zur Embryotoxizität wurden bei Ratten und Kaninchen, die bis zu 0,9 µg Alfalcidol/kg Körpergewicht und Tag erhalten hatten, keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Bei Kaninchenfeten wurde unter Dosierungen von 0,3 µg Alfalcidol/kg Körpergewicht und Tag und darüber eine intrauterine Wachstumsverzögerung gesehen. Fertilitätsstudien bei Ratten zeigten geringere Trächtigkeitsraten und verringerte Wurfgrößen bei Dosierungen von 0,9 g Alfalcidol/kg Körpergewicht und Tag.

d) Mutagenes Potenzial

Alfalcidol wird in Bezug auf mutagene Wirkungen als sicher betrachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Alendronsäure 70 mg Tabletten:

Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Alfalcidol 1 Mikrogramm Weichkapseln:

Citronensäure, Propylgallat (Ph. Eur.), all-rac-alpha-Tocopherol, Ethanol, Erdnussöl, Gelatine, Glycerol 85 %, D-Mannitol-D-Glucitol-Sorbitan-höhere Polyole-Gemisch (0–6 %/

25–40 %/20–30 %/12,5–19 %) und Titan-dioxid (E 171).
Drucktinte: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Butan-1-ol, Propylenglycol.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alendronsäure 70 mg Tabletten: Aluminium/Aluminiumblisterpackung
Alfalcidol 1 Mikrogramm Weichkapseln: Aluminium/Aluminiumblisterpackung

Packungsgrößen:

4 Alendronsäure-Tabletten und 28 Alfalcidol-Weichkapseln
12 Alendronsäure-Tabletten und 84 Alfalcidol-Weichkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Maßnahmen zum Umgang

Keine speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Zulassungsinhaber:

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

Mitvertreiber:

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

65624.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
3. Juni 2008

Datum der Verlängerung der Zulassung:
1. Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt