

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FOSAVANCE 70 mg/2.800 I.E. Tabletten

FOSAVANCE 70 mg/5.600 I.E. Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

FOSAVANCE 70 mg/2.800 I.E. Tabletten

Jede Tablette enthält 70 mg Alendronsäure (als Mononatriumsalz 3 H₂O) und 70 Mikrogramm (2.800 I.E.) Colecalciferol (Vitamin D₃).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 62 mg Lactose (als wasserfreie Lactose) und 8 mg Sucrose.

FOSAVANCE 70 mg/5.600 I.E. Tabletten

Jede Tablette enthält 70 mg Alendronsäure (als Mononatriumsalz 3 H₂O) und 140 Mikrogramm (5.600 I.E.) Colecalciferol (Vitamin D₃).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 63 mg Lactose (als wasserfreie Lactose) und 16 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

FOSAVANCE 70 mg/2.800 I.E. Tabletten

Weiß bis cremefarbene Tabletten in modifizierter Kapselform, gekennzeichnet mit dem Umriss eines Knochens auf der einen Seite und ‚710‘ auf der anderen Seite.

FOSAVANCE 70 mg/5.600 I.E. Tabletten

Rechteckartige, weiß bis cremefarbene Tabletten, gekennzeichnet mit dem Umriss eines Knochens auf der einen Seite und ‚270‘ 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.

Es vermindert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette einmal wöchentlich.

Die Patienten sollen angewiesen werden, dass sie beim Versäumen der Einnahme einer Dosis FOSAVANCE die Tablette am nächsten Morgen einnehmen sollen, nachdem sie ihr Versäumen 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.

FOSAVANCE 70 mg/2.800 I.E. Tabletten

Die Äquivalenz der Einnahme von 2.800 I.E. Vitamin D₃ einmal pro Woche in FOSAVANCE und von 400 I.E. Vitamin D einmal pro Tag wurde nicht untersucht.

FOSAVANCE 70 mg/5.600 I.E. Tabletten

Die Äquivalenz der Einnahme von 5.600 I.E. Vitamin D₃ einmal pro Woche in FOSAVANCE und von 800 I.E. Vitamin D einmal pro Tag wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

FOSAVANCE wird für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-clearance von weniger als 35 ml/min aufgrund mangelnder Erfahrung nicht empfohlen. Bei Patienten mit einer Kreatinin-clearance von mehr als 35 ml/min ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Hinweise, um eine ausreichende Resorption von Alendronat zu gewährleisten:

FOSAVANCE ist nur mit Wasser (**nicht** mit Mineralwasser) mindestens 30 Minuten vor der ersten Aufnahme von Nahrung, Getränken oder Arzneimitteln (einschließlich Antazida, Calcium- und Vitamingergänzungsmitteln) für den Tag einzunehmen. Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrungsmittel und manche Arzneimittel können möglicherweise die Resorption von Alendronat beeinträchtigen (siehe Abschnitte 4.5 und 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 nach Einnahme von FOSAVANCE mindestens 30 Minuten und ebenfalls bis nach der ersten Mahlzeit des Tages warten, bevor sie sich hinlegen.
- FOSAVANCE soll nicht vor dem Schlafengehen oder vor dem morgendlichen Aufstehen des Tages eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alendronat

Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt

Alendronat kann lokale Irritationen der Schleimhäute des oberen Gastrointestinaltraktes verursachen. Aufgrund der möglichen Verschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung sollte Alendronat bei Patienten mit aktiven gastrointestinalen Erkrankungen, wie Dysphagie, Erkrankungen des Ösophagus, Gastritis, Duodenitis, Ulzera, oder mit kürzlich aufgetretenen (innerhalb des letzten Jahres), schweren gastrointestinalen Erkrankungen, wie z. B. peptisches Ulkus, aktive gastrointestinale Blutungen oder chirurgische Eingriffe im oberen Gastrointestinaltrakt außer Pyloroplastik, nur unter besonderer Vorsicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus sollte der verschreibende Arzt den Nutzen und die möglichen Risiken von Alendronat jeweils individuell abwägen.

Ösophageale Reaktionen, wie Ösophagitis, ösophageale Ulzera und ösophageale Erosionen, selten gefolgt von ösophagealen Strikturen, wurden bei Patienten unter der Einnahme von Alendronat berichtet (teilweise waren diese schwerwiegend und erforderten eine Krankenhauseinweisung). Der Arzt soll deshalb aufmerksam auf alle Anzeichen und Symptome achten, die auf mögliche ösophageale Reaktionen hinweisen, und die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, beim Auftreten von Symptomen ösophagealer Irritation wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken oder retrosternale Schmerzen oder neues oder sich verschlimmerndes Sodbrennen das Arzneimittel abzusetzen und ärztliche Beratung einzuholen (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

Osteonekrose des Kiefers

Osteonekrose des Kiefers, üblicherweise im Zusammenhang mit einer Zahnextraktion und/oder einer lokalen Infektion (einschließlich Osteomyelitis), wurde bei Krebspatienten berichtet, deren

Therapieregime vorwiegend intravenös verabreichte Bisphosphonate enthält. Viele dieser Patienten erhielten auch eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Osteonekrose des Kiefers wurde auch bei Osteoporosepatienten unter oralen Bisphosphonaten berichtet.

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

- Potenz des Bisphosphonats (am höchsten für Zoledronsäure), Art der Anwendung (siehe oben) und kumulative Dosis
- Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Kortikosteroide, Angiogenese-Inhibitoren, Rauchen
- Zahnerkrankungen in der Krankengeschichte, schlechte Mundhygiene, Parodontitis, invasive zahnärztliche Eingriffe und schlecht angepasster Zahnersatz.

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

Während der Behandlung sollten diese Patienten kieferchirurgische Eingriffe soweit möglich vermeiden. Wenn Patienten während einer Bisphosphonattherapie eine Osteonekrose des Kiefers entwickeln, kann ein kieferchirurgischer Eingriff zu einer Verschlechterung führen. Es stehen keine Daten zur Verfügung, die Hinweise geben, ob das Absetzen einer Bisphosphonattherapie bei Patienten, die einen kieferchirurgischen Eingriff benötigen, das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers vermindert. Die klinische Einschätzung durch den behandelnden Arzt ist maßgebend für die Therapieplanung bei jedem Patienten auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.

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

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 wie Schmerzen oder Ausfluss, einschließlich chronischer Ohreninfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

Muskuloskelettale Schmerzen

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

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leistenschmerzen oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie Fraktur in bildgebenden Verfahren, Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls untersucht werden. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen ist ebenfalls berichtet worden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie,

vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Betracht gezogen werden.

Während einer Behandlung mit Bisphosphonaten sollte den Patienten geraten werden, über jegliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Atypische Frakturen anderer Knochen

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

FOSAVANCE wird für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-clearance von weniger als 35 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Knochen- und Mineralstoffwechsel

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

Eine bestehende Hypokalzämie muss ausgeglichen werden, bevor die Therapie mit 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 diesem Arzneimittel ebenfalls adäquat behandelt werden. Der Vitamin-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 Hyperkalzämie und/oder Hyperkalziurie verstärken, wenn es an Patienten mit Krankheiten, die mit einer unkontrollierten Überproduktion von Calcitriol in Verbindung stehen, gegeben wird (z. B. Leukämie, Lymphom, Sarkoidose). Bei diesen Patienten sind Urin und Serum-Calcium zu überwachen.

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

Sonstige Bestandteile

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alendronat

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

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

Colecalciferol

Olestra, Mineralöle, Orlistat und Gallensäureionenaustauscher (z. B. 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

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Alendronat bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Alendronat, das an trächtige Ratten gegeben wurde, verursachte Dystokie, die mit einer Hypokalzämie in Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 5.3). In Tierstudien wurde unter hohen Vitamin-D-Dosen Hyperkalzämie und Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3) nachgewiesen. FOSAVANCE darf nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden.

Stillzeit

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

Fertilität

Bisphosphonate lagern sich in die Knochenmatrix ein, von der sie allmählich über mehrere Jahre hinweg freigesetzt werden. Die Menge an Bisphosphonat, die in den Knochen eines Erwachsenen eingelagert wird, und damit die Menge, die zur Rückfreisetzung in den systemischen Kreislauf zur Verfügung steht, hängt direkt von Dosis und Dauer der Bisphosphonattherapie ab (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten über das fetale Risiko beim Menschen vor. Es besteht jedoch ein theoretisches Risiko für fetale Schäden, vorwiegend am Skelett, wenn eine Frau nach Abschluss einer Bisphosphonattherapie schwanger wird. Der Einfluss verschiedener Variablen, wie die Zeit vom Abbruch der Bisphosphonattherapie bis zur Empfängnis, die Rolle des speziellen Bisphosphonates und die Art der Anwendung (intravenös oder oral), auf dieses Risiko ist nicht untersucht worden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems:	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	Selten	symptomatische Hypokalzämie, meist bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Störungen [§]
Erkrankungen des Nervensystems:	Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel [†]
	Gelegentlich	Dysgeusie [†]
Augenerkrankungen:	Gelegentlich	Augenentzündungen (Uveitis, Skleritis, Episkleritis)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:	Häufig	Vertigo [†]
	Sehr selten	Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate).
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	Häufig	Bauchschmerzen, Dyspepsie, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz, Ösophagusulkus*, Dysphagie*, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen
	Gelegentlich	Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis*, Ösophaguserosionen*, Meläna [†]
	Selten	Ösophagusstriktur*, oropharyngeale Ulzerationen*, Perforationen, Ulzera und Blutungen (PUBs) im oberen Gastrointestinaltrakt [§]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:	Häufig	Alopezie [†] , Pruritus [†]
	Gelegentlich	Hautausschlag, Erythem
	Selten	Ausschlag mit Photosensitivität, schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse [‡]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:	Sehr häufig	muskuloskelettale (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-) Schmerzen, manchmal auch stark ^{†§}
	Häufig	Gelenkschwellungen [†]
	Selten	Osteonekrose des Kiefers ^{†§} , atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)
	Nicht bekannt	Atypische Frakturen anderer Knochen
Allgemeine	Häufig	Asthenie [†] , peripheres Ödem [†]

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	Gelegentlich	vorübergehende Symptome einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), üblicherweise bei Therapiebeginn [†] .
[§] Siehe Abschnitt 4.4 [†] Die Häufigkeit in klinischen Studien war in Arzneimittel- und Placebogruppe ähnlich. * Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4. [‡] Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung beobachtet. Die Häufigkeit "selten" wurde auf Grundlage relevanter klinischer Studien geschätzt.		

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Alendronat

Symptome

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

Behandlung

Spezifische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosis mit Alendronat liegen nicht vor. Bei einer Überdosis mit 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 Hyperkalziurie oder Hyperkalzämie assoziiert.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Alendronat

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

Colecalciferol (Vitamin 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-Dihydroxyvitamin 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studien mit FOSAVANCE

Die Wirkung der niedrigeren Dosis 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.

Die Wirkung der niedrigeren Dosis von FOSAVANCE (70 mg Alendronat/2.800 I.E. Vitamin D₃) mit zusätzlicher Gabe von 2.800 I.E. Vitamin D₃, was insgesamt 5.600 I.E. Vitamin D₃ (der Menge von Vitamin D₃ in der höheren Dosis von FOSAVANCE) einmal wöchentlich entspricht, wurde in einer 24-wöchigen Verlängerungsstudie mit 619 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose gezeigt. Die

Patientinnen der 2.800-I.E.-Vitamin-D₃-Gruppe erhielten FOSAVANCE (70 mg/2.800 I.E.) (n = 299) und die Patientinnen der 5.600-I.E.-Vitamin-D₃-Gruppe erhielten FOSAVANCE (70 mg/2.800 I.E.) sowie zusätzlich 2.800 I.E. Vitamin D₃ (n = 309) einmal wöchentlich; eine zusätzliche Vitamin-D-Ergänzung war erlaubt. Nach 24-wöchiger Behandlung waren die mittleren Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D in der 5.600-I.E.-Vitamin-D₃-Gruppe (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) signifikant höher als in der 2.800-I.E.-Vitamin-D₃-Gruppe (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). Der Anteil an Patientinnen mit Vitamin-D-Insuffizienz betrug während der 24-wöchigen Verlängerungsstudie 5,4 % in der 2.800-I.E.-Vitamin-D₃-Gruppe vs. 3,2 % in der 5.600-I.E.-Vitamin-D₃-Gruppe. Der Anteil an Patientinnen mit Vitamin-D-Mangel war 0,3 % in der 2.800-I.E.-Vitamin-D₃-Gruppe vs. 0 % in der 5.600-I.E.-Vitamin-D₃-Gruppe. Hinsichtlich der Mittelwerte von Serum-Calcium, Phosphat oder Calcium im 24-Stunden-Harn gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bezüglich des Anteils der Patientinnen mit Hyperkalziurie am Ende der 24-wöchigen Verlängerung ergab sich zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Studien mit Alendronat

Die therapeutische Gleichwertigkeit von Alendronat einmal wöchentlich 70 mg (n = 519) und Alendronat 10 mg täglich (n = 370) wurde in einer Ein-Jahres-Multicenter-Studie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose nachgewiesen. Die Anstiege über die Ausgangswerte der BMD an der Lendenwirbelsäule betragen 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 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 Plazebo einnahmen. Dennoch traten Abnahmen des Serum-Calciums bis < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) und des Serum-Phosphats bis ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) in beiden Behandlungsgruppen mit ähnlicher Häufigkeit auf.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alendronat

Resorption

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

Der Alendronatbestandteil der FOSAVANCE (70 mg/2.800 I.E.) Kombinationstablette und der FOSAVANCE (70 mg/5.600 I.E.) Kombinationstablette ist bioäquivalent zu der Tablette mit 70 mg Alendronat.

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Nach intravenöser Gabe einer einzelnen Dosis von 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 70 mg/2.800 I.E. Tabletten nach nächtlichem Fasten und zwei Stunden vor Aufnahme einer Mahlzeit die mittlere Fläche unter der Serum-Konzentration-Zeit-Kurve ($AUC_{0-120\text{h}}$) 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.

Bei gesunden erwachsenen Probanden (Frauen und Männer) betrug die mittlere Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve ($AUC_{0-80\text{h}}$) nach der Gabe von FOSAVANCE 70 mg/5.600 I.E. für Vitamin D₃ 490,2 ng•h/ml (ohne Adjustierung bezüglich der endogenen Vitamin-D₃-Spiegel) nach nächtlichem Fasten und zwei Stunden vor Aufnahme einer Mahlzeit-. Die mittlere maximale Konzentration im Serum (C_{max}) von Vitamin D₃ betrug 12,2 ng/ml und die Medianzeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration (T_{max}) 10,6 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von 5.600 I.E. Vitamin D₃ in FOSAVANCE ist der von allein eingenommenem 5.600 I.E. Vitamin D₃ vergleichbar.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Alendronat

Nicht-klinische Daten auf Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur chronischen Toxizität, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien an Ratten zeigten, dass die Gabe von Alendronat an

trächtige Ratten mit dem Auftreten von Dystokie bei den Muttertieren einherging, die auf eine Hypokalzämie zurückzuführen war. In Studien verursachten hohe Dosen bei Ratten ein vermehrtes Auftreten von unvollständiger Ossifikation bei den Feten. Die Bedeutung dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt.

Colecalciferol

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose (E460)
Lactose
Mittelkettige Triglyceride
Gelatine
Croscarmellose-Natrium
Sucrose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (E572)
Butylhydroxytoluol (E321)
Stärke, modifiziert (Mais)
Aluminium-Natrium-Silicat (E554)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

FOSAVANCE 70 mg/2.800 I.E. Tabletten

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen, in Umkartons zu 2, 4, 6 oder 12 Tabletten.

FOSAVANCE 70 mg/5.600 I.E. Tabletten

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen, in Umkartons zu 2, 4 oder 12 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

FOSAVANCE 70 mg/2.800 I.E. Tabletten

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

FOSAVANCE 70 mg/5.600 I.E. Tabletten

EU/1/05/310/006 – 2 Tabletten

EU/1/05/310/007 – 4 Tabletten

EU/1/05/310/008 – 12 Tabletten

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. August 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2015

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN, Haarlem
Niederlande

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR FOSAVANCE 70 mg/2.800 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FOSAVANCE 70 mg/2.800 I.E. Tabletten
Alendronsäure/Colecalciferol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 70 mg Alendronsäure (als Mononatriumsalz 3 H₂O) und 70 Mikrogramm (2.800 I.E.) Colecalciferol (Vitamin D₃).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose und Sucrose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

2 Tabletten
4 Tabletten
6 Tabletten
12 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Einmal wöchentlich.
Zum Einnehmen.

Nehmen Sie pro Woche einmal eine Tablette ein.

Markieren Sie den Wochentag, der am besten in Ihre Planung passt:

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Niederlande

12. 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)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

FOSAVANCE
70 mg
2800 IE

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR FOSAVANCE 70 mg/2.800 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FOSAVANCE 70 mg/2.800 I.E. Tabletten
Alendronsäure/Colecalciferol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Organon

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Oder:

EXP

Oder:

Verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

Oder:

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR FOSAVANCE 70 mg/5.600 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 70 mg Alendronsäure (als Mononatriumsalz 3 H₂O) und 140 Mikrogramm (5.600 I.E.) Colecalciferol (Vitamin D₃).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose und Sucrose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

2 Tabletten
4 Tabletten
12 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Einmal wöchentlich.
Zum Einnehmen.

Nehmen Sie pro Woche einmal eine Tablette ein.

Markieren Sie den Wochentag, der am besten in Ihre Planung passt:

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/05/310/006 (2 Tabletten)
EU/1/05/310/007 (4 Tabletten)
EU/1/05/310/008 (12 Tabletten)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

FOSAVANCE
70 mg
5600 IE

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR FOSAVANCE 70 mg/5.600 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Organon

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Oder:

EXP

Oder:

Verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

Oder:

Lot

5. WEITERE ANGABEN

DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BEIGEPACKTE ANGABEN (KARTON)

Hinweiskarte

Wichtige Hinweise

Wie sind FOSAVANCE Tabletten einzunehmen?

1. **Nehmen Sie pro Woche einmal eine Tablette ein.**
2. **Wählen Sie den Wochentag aus, der am besten in Ihre Planung passt.** Nehmen Sie an dem von Ihnen gewählten Wochentag eine **FOSAVANCE** Tablette nach dem Aufstehen sowie vor der ersten Aufnahme von Nahrung und Getränken und vor Einnahme jeglicher anderer Arzneimittel ein, indem Sie die Tablette mit einem vollen Glas Wasser (nicht mit Mineralwasser) schlucken (nicht zerdrücken, nicht kauen und nicht im Mund zergehen lassen).
3. **Fahren Sie mit Ihren morgendlichen Tätigkeiten fort.** Sie können dabei sitzen, stehen oder gehen – aber bleiben Sie völlig aufrecht. Warten Sie mindestens 30 Minuten, bevor Sie sich hinlegen, Nahrung, Getränke oder andere Arzneimittel zu sich nehmen. Legen Sie sich vor Ihrer ersten Nahrungsaufnahme nicht wieder hin.
4. **Denken Sie daran, FOSAVANCE einmal** jede Woche immer am gleichen Wochentag einzunehmen so lange wie es von Ihrem Arzt verschrieben wird.

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis versäumt haben, nehmen Sie nur eine **FOSAVANCE** Tablette am nächsten Morgen ein, nachdem Sie Ihr Versäumnis bemerkt haben. *Nehmen Sie nicht zwei Tabletten am selben Tag ein.* Setzen Sie danach die Einnahme einer Tablette einmal pro Woche wie planmäßig vorgesehen an dem von Ihnen gewählten Tag fort.

Weitere wichtige Hinweise, wie **FOSAVANCE** einzunehmen ist, enthält die Gebrauchsinformation. Bitte lesen Sie diese aufmerksam.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

FOSAVANCE 70 mg/2.800 I.E. Tabletten

FOSAVANCE 70 mg/5.600 I.E. Tabletten

Alendronsäure/Colecalciferol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Es ist besonders wichtig, die Anweisungen im Abschnitt 3 zu verstehen, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist FOSAVANCE und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von FOSAVANCE beachten?
3. Wie ist FOSAVANCE einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist FOSAVANCE aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist FOSAVANCE und wofür wird es angewendet?

Was ist FOSAVANCE?

FOSAVANCE ist eine Tablette mit den zwei Wirkstoffen Alendronsäure (oft als Alendronat bezeichnet) und Colecalciferol, welches auch unter dem Namen Vitamin D₃ bekannt ist.

Was ist Alendronat?

Alendronat gehört zu einer bestimmten Gruppe von nicht hormonellen Arzneimitteln, den Bisphosphonaten. Alendronat verhindert den Verlust an Knochensubstanz (*Osteoporose*, siehe unten), den Frauen nach den Wechseljahren (*Menopause*) erleiden können, und unterstützt die Knochenneubildung. Alendronat vermindert das Risiko für Knochenbrüche an der Wirbelsäule und im Hüftbereich.

Was ist Vitamin D?

Vitamin D ist ein lebenswichtiger Nährstoff, der für die Calciumaufnahme und gesunde Knochen erforderlich ist. Der Körper kann nur dann genügend Calcium aus der Nahrung aufnehmen, wenn ihm ausreichend Vitamin D zur Verfügung steht. Nur sehr wenige Nahrungsmittel enthalten Vitamin D. Die Bestrahlung mit Sonnenlicht im Sommer, die zur Bildung von Vitamin D in der Haut führt, ist die Hauptquelle dafür. Die Haut verliert mit zunehmendem Alter die Fähigkeit zur Vitamin-D-Bildung. Ein Vitamin-D-Mangel kann zu Knochenschwund und Osteoporose führen. Ein schwerer Vitamin-D-Mangel kann Muskelschwäche verursachen, die wiederum zu Stürzen und einem somit erhöhten Risiko für Knochenbrüche führen kann.

Wofür wird FOSAVANCE angewendet?

Ihr Arzt hat Ihnen FOSAVANCE zur Behandlung der Osteoporose und aufgrund des Risikos für einen Vitamin-D-Mangel verordnet. Es vermindert bei Frauen nach den Wechseljahren das Risiko für Knochenbrüche an der Wirbelsäule und im Hüftbereich.

Was ist Osteoporose?

Bei Osteoporose verringert sich die Knochendichte, wodurch die Belastbarkeit der Knochen sinkt. Sie kommt häufig bei Frauen nach den Wechseljahren (*Menopause*) vor. In den Wechseljahren hören die weiblichen Eierstöcke auf, das Hormon Östrogen zu produzieren, welches dabei hilft, das Skelett von Frauen gesund zu erhalten. Daher kommt es zu Knochenschwund und einer Schwächung der Knochen. Je früher eine Frau in die Wechseljahre kommt, desto höher ist ihr Risiko für eine Osteoporose.

Zunächst verläuft eine Osteoporose häufig ohne Beschwerden. Wenn sie jedoch unbehandelt bleibt, kann sie zu Knochenbrüchen führen. Obwohl diese normalerweise schmerzhaft sind, können Wirbelbrüche so lange unentdeckt bleiben, bis sie zu Verlust an Körpergröße führen. Die Knochenbrüche können bei normaler Alltagstätigkeit, wie z. B. dem Anheben von Dingen, oder durch kleine Verletzungen, die normalerweise einen gesunden Knochen nicht brechen würden, entstehen. Die Brüche treten gewöhnlich an der Hüfte, der Wirbelsäule oder dem Handgelenk auf und können nicht nur Schmerzen, sondern auch erhebliche Probleme, wie beispielsweise eine gebeugte Haltung („Witwenbuckel“) und einen Verlust der Beweglichkeit, verursachen.

Wie kann Osteoporose behandelt werden?

Zusätzlich zu Ihrer Behandlung mit FOSAVANCE kann Ihr Arzt Ihnen einige Vorschläge zu Veränderungen der Lebensweise machen, die Ihren Zustand verbessern können. Dazu zählen:

- | | |
|-------------------------------------|--|
| <i>Hören Sie auf zu rauchen</i> | Rauchen erhöht offensichtlich die Geschwindigkeit des Knochenverlustes und kann so Ihr Risiko für Knochenbrüche erhöhen. |
| <i>Bewegen Sie sich</i> | Wie Muskeln brauchen auch Knochen Bewegung, um stark und gesund zu bleiben. Sprechen Sie aber mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit einem Übungsprogramm beginnen. |
| <i>Ernähren Sie sich ausgewogen</i> | Ihr Arzt kann Ihnen Ratschläge zu Ihrer Ernährung geben oder ob Sie Nahrungsergänzungsmittel einnehmen sollten. |

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von FOSAVANCE beachten?

FOSAVANCE darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Alendronsäure, Colecalciferol oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile sind,
- wenn Sie unter Problemen mit der Speiseröhre leiden, wie z. B. Verengung der Speiseröhre oder Schluckbeschwerden,
- wenn es Ihnen nicht möglich ist, mindestens 30 Minuten aufrecht zu sitzen oder zu stehen,
- wenn Ihr Arzt durch Laboruntersuchungen festgestellt hat, dass Ihr Calciumgehalt im Blut erniedrigt ist.

Wenn Sie der Meinung sind, dass einer oder mehrere dieser Umstände auf Sie zutreffen, nehmen Sie die Tablette nicht ein. Halten Sie Rücksprache mit Ihrem Arzt und folgen Sie seinen Ratschlägen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie FOSAVANCE einnehmen, wenn:

- Sie eine Nierenerkrankung haben,
- Sie Probleme beim Schlucken oder mit der Verdauung haben oder kürzlich hatten,
- Ihnen Ihr Arzt mitgeteilt hat, dass bei Ihnen eine Erkrankung, die mit Veränderungen der Zellen im unteren Speiseröhrenbereich einhergeht (*Barrett Syndrom*), vorliegt,
- Ihnen bekannt ist, dass bei Ihnen die Aufnahme von Mineralstoffen aus dem Verdauungstrakt gestört ist (*Malabsorptionssyndrom*),
- Sie schlechte Zähne bzw. eine Zahnfleischerkrankung haben, Ihnen ein Zahn gezogen werden soll oder Sie nicht regelmäßig zum Zahnarzt gehen,
- Sie Krebs haben,

- Sie eine Chemotherapie oder Strahlenbehandlung erhalten,
- Sie mit Angiogenese-Hemmern behandelt werden (wie *Bevacizumab* oder *Thalidomid* zur Hemmung der Bildung neuer Blutgefäße aus vorhandenen Blutgefäßen [*Angiogenese*] bei Tumoren und anderen Erkrankungen),
- Sie Kortisonpräparate (wie Prednison oder Dexamethason) einnehmen, die zur Behandlung von Krankheiten wie Asthma, Rheumatoider Arthritis und schweren Allergien verwendet werden,
- Sie rauchen oder früher geraucht haben (dadurch wird das Risiko für Zahnerkrankungen erhöht).

Vor der Behandlung mit FOSAVANCE wurde Ihnen möglicherweise eine zahnärztliche Kontrolluntersuchung empfohlen.

Während der Behandlung mit FOSAVANCE sollten Sie Ihre Zähne sorgfältig pflegen. Im Verlauf der Behandlung sollten Sie regelmäßige Kontrolluntersuchungen vom Zahnarzt durchführen lassen. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Ihren Zahnarzt, wenn Sie Beschwerden im Mundbereich bemerken, wie lockere Zähne, Schmerzen oder Schwellungen.

Reizungen, Entzündungen oder Geschwüre der Speiseröhre stehen oft in Verbindung mit Schmerzen im Brustkorb, Sodbrennen oder Schwierigkeiten oder Schmerzen beim Schlucken. Diese Beschwerden können insbesondere dann auftreten, wenn die Patienten die FOSAVANCE Tablette nicht mit einem vollen Glas Wasser einnehmen und/oder sich vor Ablauf von 30 Minuten nach der Einnahme wieder hinlegen. Wenn Sie nach Auftreten solcher Beschwerden FOSAVANCE weiter einnehmen, können sich diese Nebenwirkungen weiter verschlechtern.

Kinder und Jugendliche

FOSAVANCE ist nicht für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren geeignet.

Einnahme von FOSAVANCE zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Andere Arzneimittel zum Einnehmen, insbesondere Calcium enthaltende Nahrungsergänzungsmittel sowie magensäurebindende Arzneimittel (*Antazida*) können die Wirksamkeit von FOSAVANCE bei gleichzeitiger Einnahme behindern. Daher sollten Sie sich unbedingt an die Anweisungen im Abschnitt 3 halten. Warten Sie mindestens 30 Minuten nach der Einnahme von FOSAVANCE, bis Sie andere Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel einnehmen.

Bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Rheuma oder lang anhaltenden Schmerzen, die als nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) bezeichnet werden (wie z. B. Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen), können zu Verdauungsbeschwerden führen. Daher ist Vorsicht geboten, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit FOSAVANCE eingenommen werden.

Bestimmte Arzneimittel oder Lebensmittelzusätze können die Aufnahme des in FOSAVANCE enthaltenen Vitamin D in den Körper behindern. Dazu gehören künstliche Fettersatzstoffe, Mineralöle, der Wirkstoff Orlistat zur Unterstützung der Gewichtsabnahme sowie die cholesterinsenkenden Arzneimittel Cholestyramin und Colestipol. Arzneimittel gegen Krämpfe/Anfallsleiden (wie Phenytoin oder Phenobarbital) können die Wirksamkeit von Vitamin D vermindern. Eine Nahrungsergänzung mit zusätzlichem Vitamin D kann nach individueller Abschätzung in Erwägung gezogen werden.

Einnahme von FOSAVANCE zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nahrungsmittel und Getränke, auch Wasser mit hohem Mineralstoffgehalt oder Kohlensäure können die Wirksamkeit von FOSAVANCE bei gleichzeitiger Einnahme behindern. Daher sollten Sie sich unbedingt an die Anweisungen im Abschnitt 3 halten. Sie müssen mindestens 30 Minuten warten, bevor Sie Nahrungsmittel oder Getränke (außer Wasser) zu sich nehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

FOSAVANCE ist nur für Frauen nach den Wechseljahren vorgesehen. Wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein, oder wenn Sie stillen, dürfen Sie FOSAVANCE nicht einnehmen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden bestimmte Nebenwirkungen (z. B. verschwommenes Sehen, Schwindel und starke Knochen-, Muskel- oder Gelenkschmerzen) unter FOSAVANCE berichtet, welche Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können (siehe Abschnitt 4.). Wenn solche Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten, sollten Sie erst wieder ein Fahrzeug führen, wenn Sie sich besser fühlen.

FOSAVANCE enthält Lactose und Sucrose

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

FOSAVANCE enthält Natrium

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

3. Wie ist FOSAVANCE einzunehmen?

Nehmen Sie FOSAVANCE immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Nehmen Sie eine FOSAVANCE Tablette einmal pro Woche ein.

Bitte halten Sie sich genau an die folgenden Anweisungen.

- 1) Wählen Sie den Wochentag aus, der am besten in Ihre regelmäßige Planung passt. Nehmen Sie jede Woche an dem von Ihnen gewählten Wochentag eine FOSAVANCE Tablette.

Bitte folgen Sie unbedingt den Hinweisen 2), 3), 4) und 5), um den Transport der FOSAVANCE Tablette in den Magen zu erleichtern und um mögliche Reizungen der Speiseröhre zu vermindern.

- 2) Nehmen Sie die FOSAVANCE Tablette als Ganzes nach dem morgendlichen Aufstehen und vor der Aufnahme jeglicher Nahrungsmittel oder Getränke sowie vor Einnahme jeglicher anderer Arzneimittel.
Nehmen Sie die Tablette ausschließlich mit einem Glas (mindestens 200 ml) kalten Leitungswasser ein!
Das Wasser sollte calcium- und magnesiumarm sein und keine Kohlensäure enthalten.
Nur so kann FOSAVANCE ausreichend vom Körper aufgenommen werden.
 - Nicht mit Mineralwasser (mit oder ohne Kohlensäure) einnehmen.
 - Nicht mit Kaffee oder Tee einnehmen.
 - Nicht mit Saft oder Milch einnehmen.

Sie dürfen die Tablette nicht zerdrücken, nicht kauen und nicht im Mund zergehen lassen, um Geschwüre im Mund zu vermeiden.

- 3) Legen Sie sich mindestens 30 Minuten lang nach Einnahme der Tablette nicht hin – bleiben Sie aufrecht. Sie können dabei sitzen, stehen oder gehen.
Warten Sie nach der Einnahme der Tablette ebenfalls mindestens 30 Minuten, bevor Sie Ihre erste Nahrung oder Getränke zu sich nehmen.
Legen Sie sich erst nach der ersten Nahrungsaufnahme des Tages hin.
Danach können Sie Ihren normalen Tagesablauf aufnehmen.

- 4) FOSAVANCE soll nicht vor dem Schlafengehen oder vor dem morgendlichen Aufstehen eingenommen werden.
- 5) Wenn bei Ihnen Schwierigkeiten oder Schmerzen beim Schlucken, Schmerzen hinter dem Brustbein, neu einsetzendes oder sich verschlechterndes Sodbrennen auftreten, setzen Sie FOSAVANCE ab und suchen Sie Ihren Arzt auf.
- 6) Warten Sie nach dem Schlucken Ihrer FOSAVANCE Tablette mindestens 30 Minuten, bevor Sie Ihre erste Nahrung, Getränke oder andere Arzneimittel, wie Antazida (magensäurebindende Arzneimittel), Calcium- oder Vitaminpräparate, an diesem Tag zu sich nehmen. FOSAVANCE ist nur wirksam, wenn es auf nüchternen Magen eingenommen wird.

Wenn Sie eine größere Menge von FOSAVANCE eingenommen haben, als Sie sollten

Sollten Sie versehentlich zu viele Tabletten auf einmal eingenommen haben, trinken Sie ein volles Glas Milch und wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt. Vermeiden Sie Maßnahmen, die zum Erbrechen führen, und legen Sie sich nicht hin.

Wenn Sie die Einnahme von FOSAVANCE vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Tablette versäumt haben, nehmen Sie nur eine Tablette am nächsten Morgen ein, nachdem Sie Ihr Versäumnis bemerkt haben. *Nehmen Sie nicht zwei Tabletten am selben Tag ein.* Setzen Sie danach die Einnahme einer Tablette einmal pro Woche wie planmäßig vorgesehen an dem von Ihnen gewählten Tag fort.

Wenn Sie die Einnahme von FOSAVANCE abbrechen

Es ist wichtig, die Einnahme von FOSAVANCE so lange fortzusetzen, wie mit Ihrem Arzt vereinbart. Da nicht bekannt ist, wie lange Sie FOSAVANCE anwenden sollten, sollten Sie die Notwendigkeit der weiteren Behandlung mit diesem Arzneimittel regelmäßig mit Ihrem Arzt besprechen; dies hilft zu entscheiden, ob Sie FOSAVANCE weiterhin benötigen.

Sie finden in der FOSAVANCE Packung eine Hinweiskarte. Sie enthält als Gedächtnisstütze wichtige Informationen zur korrekten Einnahme von FOSAVANCE.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Patienten auftreten müssen.

Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, denn diese können schwerwiegend sein, so dass Sie möglicherweise notärztliche Behandlung benötigen:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- saures Aufstoßen; Schluckbeschwerden; Schmerzen beim Schlucken; Geschwüre der Speiseröhre, die Schmerzen im Brustkorb, Sodbrennen oder Schmerzen oder Beschwerden beim Schlucken verursachen können.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- allergische Reaktionen wie Nesselsucht (juckender, nässender Hautausschlag); Schwellungen an Gesicht, Lippen, Zunge und/oder Rachen, die zu Atem- oder Schluckbeschwerden führen können; schwere Hautreaktionen.
- Schmerzen im Mund und/oder Kiefer, geschwollene oder wunde Mundschleimhaut, Taubheits- oder Schweregefühl des Kiefers oder Lockerung eines Zahnes. Diese Beschwerden können Anzeichen einer Schädigung des Knochens am Kiefer sein (Osteonekrose), im Allgemeinen in Verbindung mit verzögerter Wundheilung und Infektionen, oft nach dem Ziehen von Zähnen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Ihren Zahnarzt, wenn bei Ihnen solche Beschwerden auftreten.

- Ungewöhnliche (atypische) Brüche des Oberschenkelknochens, insbesondere bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose, können selten auftreten. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Schmerzen, Schwäche oder Beschwerden an Oberschenkel, Hüfte oder Leiste verspüren, da es sich dabei um ein frühes Anzeichen eines möglichen Oberschenkelknochenbruchs handeln könnte.
- starke Knochen-, Muskel- und/oder Gelenkschmerzen.

Nicht bekannt (kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

- ungewöhnliche Brüche an anderen Stellen als dem Oberschenkelknochen.

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Knochen-, Muskel- und/oder Gelenkschmerzen, manchmal auch stark.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Gelenkschwellungen,
- Bauchschmerzen; Verdauungsbeschwerden; Verstopfung; Blähbauch; Durchfall; Blähungen,
- Haarausfall; Juckreiz,
- Kopfschmerzen; (Dreh-)Schwindel,
- Müdigkeit; Schwellungen an Händen oder Beinen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Übelkeit; Erbrechen,
- Reizungen und Entzündungen der Speiseröhre oder des Magens,
- schwarzer oder teerähnlicher Stuhl,
- verschwommenes Sehen; Augenschmerzen oder gerötete Augen,
- Hautausschlag; gerötete Haut,
- vorübergehende grippeartige Beschwerden, wie Muskelschmerzen, allgemeines Unwohlsein und manchmal Fieber, üblicherweise bei Behandlungsbeginn,
- Störung der Geschmackswahrnehmung.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Beschwerden bedingt durch einen niedrigen Calciumspiegel im Blut einschließlich Muskelkrampf oder -zuckung und/oder ein kribbelndes Gefühl in den Fingern oder um den Mund,
- Magen- oder Darmgeschwüre (manchmal schwerwiegend oder mit Blutungen),
- Verengung der Speiseröhre,
- durch Sonnenlicht verstärkter Ausschlag,
- Geschwüre im Mund.

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen, oder nicht bekannt):

- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Ohrenschmerzen, Ausfluss aus dem Ohr und/oder eine Ohreninfektion auftreten. Diese könnten Anzeichen für eine Schädigung der Knochen im Ohr sein.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist FOSAVANCE aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton unter „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung unter „Verwendbar bis“, „EXP“ oder „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was FOSAVANCE enthält

Die Wirkstoffe sind: Alendronsäure und Colecalciferol (Vitamin D₃). Jede FOSAVANCE 70 mg/2.800 I.E. Tablette enthält 70 mg Alendronsäure (als Mononatriumsalz 3 H₂O) und 70 Mikrogramm (2.800 I.E.) Colecalciferol (Vitamin D₃). Jede FOSAVANCE 70 mg/5.600 I.E. Tablette enthält 70 mg Alendronsäure (als Mononatriumsalz 3 H₂O) und 140 Mikrogramm (5.600 I.E.) Colecalciferol (Vitamin D₃).

Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose (E460); Lactose (siehe Abschnitt 2); mittelkettige Triglyceride; Gelatine; Croscarmellose-Natrium; Sucrose (siehe Abschnitt 2); hochdisperses Siliciumdioxid; Magnesiumstearat (E572); Butylhydroxytoluol (E321); Stärke, modifiziert (Mais) und Aluminium-Natrium-Silicat (E554).

Wie FOSAVANCE aussieht und Inhalt der Packung

FOSAVANCE 70 mg/2.800 I.E. Tabletten sind erhältlich als modifiziert kapselförmige, weiße bis cremefarbene Tabletten, gekennzeichnet mit dem Umriss eines Knochens auf der einen Seite und ‚710‘ auf der anderen Seite. FOSAVANCE 70 mg/2.800 I.E. Tabletten stehen in Packungen mit 2, 4, 6 oder 12 Tabletten zur Verfügung.

FOSAVANCE 70 mg/5.600 I.E. Tabletten sind erhältlich als rechteckartige, weiße bis cremefarbene Tabletten, gekennzeichnet mit dem Umriss eines Knochens auf der einen Seite und ‚270‘ auf der anderen Seite. FOSAVANCE 70 mg/5.600 I.E. Tabletten stehen in Packungen mit 2, 4 oder 12 Tabletten zur Verfügung.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Niederlande

Hersteller

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

Organon Heist by
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgium

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

България

Органон (И.А.) Б.В. - клон България
Тел.: +359 2 806 3030
dpoc.bulgaria@organon.com

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 233 010 300
dpoc.czech@organon.com

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf: +45 4484 6800
info.denmark@organon.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Eesti

Organon Pharma B.V. Estonian RO
Tel: +372 66 61 300
dpoc.estonia@organon.com

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79
organon_info@organon.com

France

Organon France
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 638 4530
dpoc.croatia@organon.com

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: +370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

Magyarország

Organon Hungary Kft.
Tel.: +36 1 766 1963
dpoc.hungary@organon.com

Malta

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Tel: +356 2277 8116
dpoc.cyprus@organon.com

Nederland

N.V. Organon
Tel.: 00800 66550123
(+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

Norge

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60
info.norway@organon.com

Österreich

Organon Healthcare GmbH
Tel: +49 (0) 89 2040022 10
dpoc.austria@organon.com

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 105 50 01
organonpolska@organon.com

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 218705500
geral_pt@organon.com

România

Organon Biosciences S.R.L.
Tel: +40 21 527 29 90
dpoc.romania@organon.com

Ireland

Organon Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353 15828260
medinfo.ROI@organon.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 90259059
dpoc.italy@organon.com

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Τηλ: +357 22866730
dpoc.cyprus@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."
pārstāvniecība
Tel: +371 66968876
dpoc.latvia@organon.com

Slovenija

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica
Ljubljana
Tel: +386 1 300 10 80
dpoc.slovenia@organon.com

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.
Tel: +421 2 44 88 98 88
dpoc.slovakia@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520
dpoc.finland@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00
dpoc.sweden@organon.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Organon Pharma (UK) Limited
Tel: +44 (0) 208 159 3593
medicalinformationuk@organon.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM/JJJJ}>.

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