

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Alendrokit dura®**

70 mg Alendronsäure

600 mg Calcium und 400 I.E. Vitamin D3

Wirkstoffe: Natriumalendronat (Ph. Eur.), Calciumcarbonat, Colecalciferol (Vitamin D3)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 70 mg Alendronsäure als Natriumalendronat (Ph. Eur.).

Sonstiger Bestandteil:

1 Tablette enthält 158,88 mg Lactose-Monohydrat.

1 Filmtablette enthält 4,0 mg Colecalciferol-Trockenkonzentrat entsprechend 0,01 mg Colecalciferol (entspricht 400 I.E. Vitamin D3) und 1498,5 mg Calciumcarbonat entsprechend 600 mg Calcium.

Sonstiger Bestandteil:

1 Filmtablette enthält 1,9 mg Sucrose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM**Alendronsäure 70 mg Tablette:**

Weißer, runder, bikonvexer Tablette mit der Prägung „AD70“ auf der einen und „G“ auf der anderen Seite.

Calcium/Vitamin D3-Filmtablette:

Ovale, beige-braune Filmtablette mit Bruchrinne.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Therapie der postmenopausalen Osteoporose bei Patientinnen mit Risiko für einen Calcium- und Vitamin D-Mangel.

Alendronat mindert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Alendrokit dura enthält Wochenpackungen bestehend aus **einer** weißen runden Tablette mit 70 mg Alendronsäure und **sieben** ovalen beige-braunen Filmtabletten mit jeweils 400 I.E. Colecalciferol (Vitamin D3) und 600 mg Calcium als Calciumcarbonat.

Alendrokit dura ist für Patientinnen bestimmt, bei denen, basierend auf einer individuellen Beurteilung, die enthaltene Calcium- bzw. Vitamin D3-Menge zur Ergänzung als ausreichend erachtet wird.

Dosierung der weißen, runden Alendronsäure 70 mg Tablette

In jeder Wochenpackung **Alendrokit dura** ist eine weiße runde Alendronsäure 70 mg Tablette, die **einmal pro Woche** eingenommen wird. Die Patientin wählt einen Wochentag, an dem sie mit der Einnahme beginnt (Tag 1). Jede Woche wird an diesem Tag die weiße runde Alendronsäure 70 mg Tablette eingenommen.

Die empfohlene wöchentliche Dosis für Erwachsene ist eine weiße runde Alendronsäure 70 mg Tablette am ersten Tag **morgens** (Tag 1).

Um eine ausreichende Resorption von Alendronat zu gewährleisten, muss diese Tablette auf nüchternen Magen mit Leitungswasser mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit oder dem Konsum eines Getränks bzw. der Einnahme eines anderen Arzneimittels eingenommen werden. Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrungsmittel oder Arzneimittel können die Resorption von Alendronat mindern (siehe Abschnitt 4.5).

Um den Transport in den Magen zu erleichtern und somit das Potenzial für lokale und ösophageale Reizungen/unerwünschte Ereignisse zu verringern (siehe Abschnitt 4.4), ist bei der Einnahme der Alendronsäure 70 mg Tablette folgendes zu berücksichtigen:

- Sie muss morgens nach dem Aufstehen zusammen mit einem vollen Glas Leitungswasser (mindestens 200 ml) eingenommen werden.
- Die Tablette muss unzerkaut im Ganzen eingenommen werden. Wegen des Risikos oropharyngealer Ulzera dürfen die Patientinnen die Tablette nicht zerdrücken, kauen, auflösen oder im Mund zergehen lassen.
- Die Patientinnen dürfen sich in der ersten halben Stunde nach Einnahme der Tablette und vor dem Konsum der ersten Tagesmahlzeit, die frühestens eine halbe Stunde nach Einnahme der Tablette erfolgt, nicht hinlegen.
- Die Tablette darf nicht vor dem Schlafengehen oder vor dem Aufstehen eingenommen werden.
- Die Tablette darf nicht gleichzeitig mit der ovalen beige-braunen Calcium/Vitamin D3-Filmtablette eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dosierung der Calcium/Vitamin D3-Filmtablette

Am selben Tag der Einnahme der Alendronsäure 70 mg Tablette beginnt die Patientin **abends** mit der Einnahme der ersten ovalen beige-braunen Calcium/Vitamin D3-Filmtablette. Die Filmtablette wird vor einer Mahlzeit unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Ab dem zweiten Tag nehmen die Patientinnen täglich abends eine Calcium/Vitamin D3-Filmtablette für die folgenden 6 Tage ein.

Der sieben-tägige Zyklus wird jede Woche mit einer neuen Wochenpackung wiederholt.

Patientinnen sollten für den Fall, dass sie die Einnahme der Alendronsäure 70 mg Tablette (weiße runde Tablette) versäumt haben, angewiesen werden, diese **am nächsten Morgen** entsprechend der Einnahmevervorschrift einzunehmen. Die Einnahme der ovalen beige-braunen Calcium/Vitamin D3-Filmtablette erfolgt **nur am Abend**.

Für den Fall, dass die Calcium/Vitamin D3-Filmtabletten-Einnahme (ovale beige-braune Tablette) vergessen wurde, sollte die Patientin angewiesen werden, diese einmal tägliche Einnahme an dem Tag fortzusetzen, an dem sie es bemerkt. Am Ende des wöchentlichen Einnahmezyklus sollten die in der Wochenpackung übrig bleibenden Calcium/Vitamin D3-Filmtabletten entsorgt werden.

Kinder und Jugendliche:

Alendronat wird nicht zur Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Erkrankungen in Zusammenhang mit Osteoporose im Kindesalter zur Verfügung stehen (siehe auch Abschnitt 5.1). **Alendrokit dura** ist kontraindiziert bei Kindern (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten:

Da die Zielgruppe postmenopausale Frauen sind, ist eine spezifische Dosierungsempfehlung für ältere Patientinnen nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Eine Reduktion der Dosis ist bei niereninsuffizienten Patientinnen mit einer Kreatinin-Clearance >35 ml/min nicht erforderlich.

Von Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird Colecalciferol nicht metabolisiert. Daher ist **Alendrokit dura** bei niereninsuffizienten Patientinnen mit einer Kreatinin-Clearance <35 ml/min kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Dauer der Anwendung:

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 **Alendrokit dura** für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Alendronat, Calciumcarbonat, Colecalciferol (Vitamin D3) oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Erkrankungen des Ösophagus und andere Faktoren, die die Entleerung des Ösophagus verzögern, wie Strikturen oder Achalasie,
- Unvermögen, mindestens 30 Minuten lang zu stehen oder aufrecht zu sitzen,
- Krankheitszustände, die Hypercalcämie oder Hypercalciurie zur Folge haben,
- Calciumhaltige Nierensteine (Nephrolithiasis),
- Nephrocalcinose,
- Niereninsuffizienz
- primärer Hyperparathyreoidismus
- Vitamin-D-Überdosierung
- Myelom
- Knochenmetastasen
- Immobilisationsosteoporose
- Sarkoidose
- Kinder
- Schwangerschaft und Stillzeit.

Siehe auch Abschnitt 4.4

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alendronat kann lokale Irritationen an den Schleimhäuten des oberen Gastrointestinaltrakts verursachen. Aufgrund der möglichen Verschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung sollte Alendronat bei Patientinnen mit bestehenden gastrointestinalen Beschwerden wie Dysphagie, Erkrankungen des Ösophagus, Gastritis, Duodenitis, Ulzera oder mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen wie peptischer Ulkus in den vergangenen 12 Monaten, aktiven gastrointestinalen Blutungen oder bei Patientinnen mit chirurgischen Eingriffen im oberen Gastrointestinaltrakt mit Ausnahme einer Pyloroplastik mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patientinnen mit bekanntem Barrett-Ösophagus sollte der verordnende Arzt den Nutzen und die möglichen Risiken von Alendronat jeweils individuell abwägen.

Ösophageale Nebenwirkungen wie Ösophagitis, ösophageale Ulzera und ösophageale Erosionen, selten gefolgt von ösophagealen Strikturen, wurden bei Patientinnen unter Behandlung mit Alendronat berichtet. Bei manchen Patientinnen waren diese Nebenwirkungen schwer und erforderten eine Krankenhauseinweisung. Der Arzt muss deshalb aufmerksam auf alle Anzeichen

und Symptome achten, die auf mögliche ösophageale Nebenwirkungen hinweisen. Die Patientinnen sind anzuhalten, beim Auftreten von Symptomen einer ösophagealen Irritation wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken, retrosternale Schmerzen, neu auftretendes oder verstärktes Sodbrennen, die Behandlung mit Alendronat abzusetzen und ihren Arzt aufzusuchen.

Das Risiko schwerer ösophagealer Nebenwirkungen scheint bei Patientinnen höher zu sein, die Alendronat nicht wie verordnet einnehmen und/oder die Behandlung auch bei Auftreten von Symptomen, die auf eine ösophageale Irritation hinweisen, fortsetzen. Es ist äußerst wichtig, dass die Patientinnen alle Dosierungsanweisungen erhalten und diese verstehen (siehe Abschnitt 4.2). Die Patientinnen müssen darüber informiert werden, dass das Risiko für ösophageale Beschwerden steigt, wenn sie sich nicht an diese Anweisungen halten.

Während in groß angelegten klinischen Studien kein erhöhtes Risiko beobachtet wurde, wurden selten (nach Markteinführung) Magen- und Duodenalulzera gemeldet, von denen manche schwerwiegend und mit Komplikationen verbunden waren. Ein Kausalzusammenhang ist nicht auszuschließen.

Eine bestehende Hypocalcämie muss ausgeglichen werden, bevor die Therapie mit **Alendrokit dura** begonnen wird. Andere Erkrankungen, die den Mineralstoffwechsel beeinträchtigen (wie Vitamin D-Mangel und Hypoparathyreoidismus), sollten vor Beginn der Therapie mit **Alendrokit dura** ebenfalls adäquat behandelt werden. Der Vitamin D-Gehalt von **Alendrokit dura** ist nicht zur Behandlung eines Vitamin D-Mangels geeignet. Bei Patientinnen mit diesen Erkrankungen sollten unter der Therapie mit **Alendrokit dura** das Serum-Calcium überwacht sowie auf Symptome einer Hypocalcämie geachtet werden.

Während einer Langzeitanwendung sollten die Serum- und Urincalciumspiegel sowie die Nierenfunktion durch Messung der Serum-Kreatinin-Werte kontrolliert werden. Die Überwachung ist besonders wichtig bei älteren Patienten und bei Patienten die als Begleitmedikation Herzglykoside und Diuretika erhalten. Dies gilt auch für Patienten mit einer ausgeprägten Neigung zur Steinbildung. Die Dosierung sollte reduziert bzw. die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden, wenn eine Calciumausscheidung von über 7,5 mmol/24 Stunden (300 mg/24 Stunden) im Urin nachgewiesen wird.

Vitamin D ist bei Patientinnen mit einer Nierenfunktionsstörung oder Hypophosphatämie vorsichtig und unter Überwachung der Calcium- und Phosphatspiegel anzuwenden. Das Risiko einer Verkalkung der Weichteile ist zu berücksichtigen. Von Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird Colecalciferol nicht metabolisiert. Daher ist **Alendrokit dura** bei niereninsuffizienten Patientinnen mit einer Kreatinin-Clearance <35 ml/min kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

Alendrokit dura ist bei Patientinnen mit einer Hypophosphatämie vorsichtig anzuwenden.

Patientinnen, die Glucocorticoide erhalten, sollten besonders überwacht werden, da bei Ihnen die Calciumresorption vermindert sein kann.

Es sollten auch andere Ursachen für die Osteoporose neben Östrogenmangel und dem Alter der Patientin berücksichtigt werden.

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.

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). 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.

Atypische Femurfrakturen:

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

tienten 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.

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

Die Patienten sollen angewiesen werden, dass sie beim Versäumnis der Einnahme einer wöchentlichen Dosis der Alendronsäure Tablette die Tablette am nächsten Morgen einnehmen sollen, nachdem sie ihr Versäumnis bemerkt haben. Sie sollen keine zwei Tabletten am selben Tag einnehmen, sondern die Einnahme von einer Tablette pro Woche planmäßig am dafür vorgesehenen Wochentag weiterführen.

Alendronat wird für Patienten mit Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 35 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Calcium/Vitamin D3-Filmtabletten dürfen Patientinnen mit einer Sarkoidose wegen der Gefahr einer erhöhten Metabolisierung von Vitamin D in seine aktive Form und anderen Erkrankungen, die mit einer unkontrollierten Calcitriol-Überproduktion in Zusammenhang stehen, nur mit Vorsicht verordnet werden. Der Calciumspiegel im Serum und Urin ist bei diesen Patientinnen zu überwachen.

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer Vitamin D-Präparate sollte die in **Alendrokit dura** enthaltene Dosis von 400 I.E. Vitamin D pro Filmtablette berücksichtigt werden. Zusätzliche Gaben von Calcium oder Vitamin D sollten nur unter engmaschiger medizinischer Aufsicht erfolgen. In diesen Fällen ist die regelmäßige Überwachung der Calciumspiegel in Serum und Urin erforderlich.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose- oder Fructose-Intoleranz, Saccharase-Isomaltase- oder Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Alendrokit dura** nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von Nahrungsmitteln und Getränken (einschließlich Mineralwasser), Calciumpräparaten, Antazida und bestimmten oral angewendeten Arzneimitteln kann die Resorption von Alendronat beeinträchtigen. Nach der Einnahme der weißen runden Alendronsäure 70 mg Tablette müssen die Patientinnen daher mindestens eine halbe Stunde warten, bevor sie ein anderes Arzneimittel einnehmen oder Nahrungsmittel und Getränke zu sich nehmen (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Da die Anwendung von NSAR mit gastrointestinalen Irritationen einhergehen kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Alendronat Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Behandlung mit Ionenaustauscherharzen wie Colestyramin oder Laxantien wie Paraffinöl können die gastrointestinale Resorption von Vitamin D reduzieren.

Olestra und Orlistat können die Resorption von Vitamin D beeinträchtigen.

Antikonvulsiva, Cimetidin und Thiazide können den Abbaustoffwechsel von Vitamin D verstärken.

Die Resorption von Antibiotika (z. B. Tetracycline, Chinolone, einige Cephalosporine) sowie vielen anderen Arzneimitteln (z. B. Ketoconazol, Eisen-, Natriumfluorid-, Estramustinpräparate) kann durch die gleichzeitige Einnahme von Calciumcarbonat vermindert werden. Aus diesem Grund sollten diese Arzneimittel mindestens zwei Stunden vor der Einnahme von Calcium/Vitamin D3-Filmtabletten gegeben werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden kann sich deren Toxizität durch eine Hypercalcämie erhöhen. Aus diesem Grund müssen entsprechende Patienten bezüglich Elektrokardiogramm (EKG) und Serumcalciumspiegel überwacht werden.

Diuretika vom Thiazid Typ verringern die Harnausscheidung von Calcium. In diesem Fall ist der Serumcalciumspiegel regelmäßig zu kontrollieren.

Oxalsäure (enthalten in Spinat oder Rhabarber), Phytinsäure (enthalten in Vollkornprodukten) und Phosphat können durch Bildung unlöslicher Komplexe mit Calciumionen die Calciumresorption herabsetzen. Patienten sollten daher die Calcium/Vitamin D3-Filmtablette nicht gleichzeitig mit Nahrungsmitteln mit hohem Gehalt von Oxal- oder Phytinsäure einnehmen.

Systemische Corticosteroide, Rifampicin, Phenytoin und Barbiturate können die Calciumresorption vermindern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Alendronat bei Schwangeren vor. Tierstudien lassen keinen Hinweis auf direkt schädigende Wirkungen im Hinblick auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung oder postnatale Entwicklung erkennen. Alendronat, das an trächtige Ratten verabreicht wurde, verursachte Dystokie, die mit einer Hypocalcämie in Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 5.3).

Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität hoher Dosen von Vitamin D gezeigt.

Aufgrund der Indikation darf **Alendrokit dura** nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Alendronat in die Muttermilch übergeht. **Alendrokit dura** darf nicht während der Stillzeit eingenommen 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 Bisphosphonats 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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch wurden bestimmte Nebenwirkungen unter Alendronsäure berichtet, welche die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum

Bedienen von Maschinen einiger Patienten beeinträchtigen können. Die Reaktion auf **Alendrokit dura** kann individuell verschieden ausfallen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Alendronsäure 70 mg Tablette:

In einer 1-jährigen Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose entsprach das Gesamtsicherheitsprofil von einmal wöchentlich 70 mg Alendronat (n = 519) dem Sicherheitsprofil von 10 mg Alendronat täglich (n = 370).

In zwei 3-jährigen Studien mit identischem Studiendesign mit postmenopausalen Frauen (10 mg Alendronat: n = 196, Placebo: n = 397) waren die Gesamtsicherheitsprofile von Alendronat und Placebo vergleichbar.

Nebenwirkungen, bei denen ein Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation von den Prüfarzten als möglich, wahrscheinlich oder sicher eingestuft wurde, sind in der untenstehenden Tabelle aufgeführt, sofern sie in einer der Behandlungsgruppen in der 1-jährigen Studie mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ oder in einer der 3-jährigen Studien unter Behandlung

mit täglich 10 mg Alendronat mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ und häufiger als in der Placebogruppe auftraten.

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

[Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$, einschließlich gemeldeter Einzelfälle).]

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Selten: Symptomatische Hypocalcämie, meist bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Faktoren¹⁾.

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel²⁾.

Gelegentlich: Dysgeusie²⁾.

	1-jährige Studie		3-jährige Studien	
	Alendronat 70 mg einmal wöchentlich (n=519) %	Alendronat 10 mg/Tag (n=370) %	Alendronat 10 mg/Tag (n=196) %	Placebo (n=397) %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Bauchschmerzen	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
Saures Aufstoßen	1,9	2,4	2,0	4,3
Übelkeit	1,9	2,4	3,6	4,0
Aufgetriebenes Abdomen	1,0	1,4	1,0	0,8
Verstopfung	0,8	1,6	3,1	1,8
Durchfall	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysphagie	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulenz	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
Ösophageales Ulkus	0,0	0,0	1,5	0,0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
Muskuloskeletaler (Knochen, Muskel, Gelenke) Schmerz	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkrämpfe	0,2	1,1	0,0	1,0
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen	0,4	0,3	2,6	1,5

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Augenentzündungen (Uveitis, Skleritis, Episkleritis).

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Häufig: Vertigo²⁾.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Bauchschmerzen, Dyspepsie, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz, ösophageales Ulkus³⁾, Dysphagie³⁾, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen.

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis³⁾, ösophageale Erosionen³⁾, Meläna²⁾.

Selten: Ösophagusstriktur³⁾, oropharyngeale Ulzerationen³⁾, Perforationen, Ulzera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt (PUBs)¹⁾.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Alopezie²⁾, Pruritus²⁾.

Gelegentlich: Hautausschlag, Erythem.

Selten: Ausschlag mit Photosensitivität, schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse⁴⁾.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Sehr häufig: muskuloskeletale (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-)Schmerzen, manchmal auch stark^{1,2)}.

Häufig: Gelenkschwellungen²⁾.

Selten: Osteonekrose des Kiefers^{1,4)}, atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)⁵⁾

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Asthenie²⁾; peripheres Ödem²⁾

Gelegentlich: Vorübergehende Symptome einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), üblicherweise bei Therapiebeginn²⁾.

1) Siehe Abschnitt 4.4

2) Die Häufigkeit in klinischen Studien war in Verum- und Placebogruppe ähnlich.

3) Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

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

5) Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung beobachtet.

Calcium/Vitamin D3-Filmtablette:

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypercalcämie, Hypercalciurie, metabolische Alkalose.

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

Verstopfung, Blähungen, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Diarrhoe.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria.

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 70 mg Tablette:**

Eine Überdosierung von Alendronat kann zu Hypocalcämie, Hypophosphatämie und Beschwerden im oberen Gastrointestinaltrakt wie Magenverstimmung, Sodbrennen, Ösophagitis, Gastritis und Ulzera führen. Spezifische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosierung von Alendronat liegen nicht vor. Milch oder Antazida sollten gegeben werden, um Alendronat zu binden. Wegen des Risikos einer ösophagealen Irritation sollte kein Erbrechen herbeigeführt werden, und die Patientin sollte in aufrechter Position bleiben.

Calcium/Vitamin D3-Filmtablette:

Eine Überdosierung kann zu Hypervitaminose und Hypercalcämie führen. Als Anzeichen einer Hypercalcämie können Appetitlosigkeit, Durst, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Abdominalschmerzen, Muskelschwäche, Erschöpfung, Geistesstörungen, Polydipsie, Polyurie, Knochenschmerzen, Nierensteine und in

schweren Fällen Herzrhythmusstörungen auftreten. Eine extreme Hypercalcämie kann zum Koma und zum Tode führen. Ständig erhöhte Calciumspiegel können zu irreversiblen Nierenschäden sowie einer Verkalkung der Weichteile führen.

Therapie einer Intoxikation

Die Behandlung mit Vitamin D und Calcium ist zu unterbrechen, ebenso eine Behandlung mit Thiazid-Diuretika, Lithium, Vitamin A, Vitamin D und Herzglykosiden. Bei Patienten mit Bewusstseinsstörungen soll der Magen entleert werden. Rehydration und entsprechend der Schwere isolierte oder kombinierte Behandlung mit Schleifendiuretika, Bisphosphonaten, Calcitonin und Corticosteroiden. Die Serumelektrolyte, Nierenfunktion und Diurese müssen überwacht werden. In schweren Fällen sollte ein EKG aufgenommen und der zentrale Venendruck (CVP) verfolgt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate, Kombinationen
ATC-Code: M05 BB

Alendronsäure 70 mg Tablette:

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation, Bisphosphonate
ATC-Code: M05 BA04

Der arzneilich wirksame Bestandteil der Alendronsäure 70 mg Tablette in **Alendrokit dura** ist ein Bisphosphonat, das die durch Osteoklasten vermittelte Knochenresorption ohne eine direkte Wirkung auf die Knochenbildung hemmt. Präklinische Studien zeigten, dass Alendronat bevorzugt an die Stellen der aktiven Knochenresorption bindet. Die Aktivität der Osteoklasten wird gehemmt, Rekrutierung und Anbindung der Osteoklasten werden jedoch nicht beeinträchtigt. Der unter Behandlung mit Alendronat gebildete Knochen zeigt eine normale Struktur.

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose:

Osteoporose wird definiert als Knochen-dichte (BMD, bone mineral density) an Wirbelsäule oder Hüfte, die 2,5 Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert der normalen, jüngeren Bevölkerung liegt oder unabhängig von der BMD als pathologische Fraktur in der Anamnese.

Die therapeutische Äquivalenz von einmal wöchentlich 70 mg Alendronat (n = 519) und 10 mg Alendronat täglich (n = 370) wurde in einer 1-jährigen, mul-

tizentrischen Studie mit postmenopausalen, osteoporotischen Frauen nachgewiesen. Die Anstiege der BMD an der Lendenwirbelsäule betragen nach einem Jahr Behandlung im Vergleich zu den Ausgangswerten im Mittel 5,1 % (95 % KI: 4,8; 5,4 %) unter Behandlung mit einmal wöchentlich 70 mg und 5,4 % (95 % KI: 5,0; 5,8 %) unter Behandlung mit 10 mg täglich. Die Zunahme der BMD in den Behandlungsgruppen 70 mg einmal wöchentlich und 10 mg täglich betrug im Mittel 2,3 % bzw. 2,9 % am Schenkelhals und 2,9 % bzw. 3,1 % an der gesamten Hüfte. Die beiden Behandlungsgruppen waren auch hinsichtlich der Zunahme der BMD an anderen Stellen vergleichbar.

Der Einfluss von Alendronat auf BMD und Frakturhäufigkeit wurde in zwei identischen Phase-III-Studien (n = 994) und in der „Fracture Intervention Trial“ (FIT-Studie: n = 6459) untersucht.

Nach drei Jahren Behandlung mit täglich 10 mg Alendronat in den Phase-III-Studien war die BMD an Wirbelsäule, Schenkelhals und Trochanter im Vergleich zu Placebo im Mittel um 8,8 %, 5,9 % bzw. 7,8 % höher. Die Gesamt-BMD war ebenfalls signifikant höher. Von den mit Alendronat behandelten Patientinnen war der Anteil derer, die eine oder mehr Wirbelfrakturen erlitten, im Vergleich zu Placebo um 48 % niedriger (Alendronat 3,2 %; Placebo: 6,2 %). In der 2-jährigen Verlängerung dieser Studien blieben die Anstiege der BMD an Wirbelsäule und Trochanter bestehen; auch die BMD des Schenkelhalses und die Gesamt-BMD wurde aufrechterhalten.

Die FIT-Studie bestand aus zwei placebokontrollierten Studien mit Alendronat (5 mg täglich über 2 Jahre und anschließend 10 mg täglich über 1 oder 2 Jahre):

- **FIT 1:** Eine 3-jährige Studie mit 2027 Patientinnen mit mindestens einer Wirbel-(Kompressions-)Fraktur zu Beginn der Untersuchung. In dieser Studie reduzierte die einmal tägliche Gabe von Alendronat das Auftreten von mindestens einer neuen Wirbelfraktur um 47 % (7,9 % Alendronat gegenüber 15,0 % Placebo). Zusätzlich wurde eine statistisch signifikante Reduktion der Inzidenz von Hüftfrakturen (1,1 % gegenüber 2,2 %; Reduktion um 51 %) beobachtet.
- **FIT 2:** Eine 4-jährige Studie mit 4432 Patientinnen mit niedriger Knochenmasse, aber ohne Wirbelfraktur zu Beginn der Untersuchung. In dieser Studie wurde in der Analyse der Subgruppe mit osteoporotischen Frauen (37 % des Gesamtkollektivs, die nach der oben beschriebenen Definition an

Osteoporose litten) ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Inzidenz von Hüftfrakturen (Alendronat 1,0 % gegenüber Placebo 2,2 %, eine Reduktion um 56 %) und der Inzidenz von mindestens einer Wirbelfraktur (2,9 % gegenüber 5,8 %, eine Reduktion um 50 %) beobachtet.

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.

Laborwerte

In klinischen Studien wurden asymptomatische, leichte und vorübergehende Abnahmen des Serum-Calciums und -Phosphats bei ca. 18 beziehungsweise 10 % der Patienten beobachtet, die Alendronat 10 mg/Tag einnahmen, gegenüber ca. 12 und 3 % derjenigen, die Placebo einnahmen. Dennoch traten Abnahmen des Serum-Calciums bis <8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) und des Serum-Phosphats bis ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) in beiden Behandlungsgruppen mit ähnlicher Häufigkeit auf.

Calcium/Vitamin D3-Filmtablette:

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calcium, Kombination mit anderen Mitteln, ATC-Code: A12AX01

Vitamin D3 erhöht die intestinale Resorption von Calcium. Die Gabe von Calcium und Vitamin D3 wirkt der Sekretion von Parathormon (PTH) entgegen, die durch Calciummangel gefördert wird und eine vermehrte Knochenresorption verursacht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften **Alendronsäure 70 mg Tablette:**

Resorption:

Im Vergleich zu einer intravenösen Referenzdosis betrug die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Alendronat für Dosierungen zwischen 5 und 70 mg bei Frauen 0,64 % bei Anwendung nach nächtlichem Fasten und 2 Stunden vor Einnahme eines standardisierten Frühstücks. Die Bioverfügbarkeit sank bei Gabe von Alendronat 1 oder eine halbe Stunde vor einem standardisierten Frühstück auf etwa 0,46 % bzw. 0,39 %. In Osteoporosestudien war Alendronat wirksam, wenn es mindestens 30 Minuten vor der ersten Tagesmahlzeit oder dem ersten Getränk des Tages gegeben wurde.

Die Bioverfügbarkeit war vernachlässigbar, wenn Alendronat zusammen oder bis zu 2 Stunden nach einem standardisierten Frühstück angewendet wurde.

Kaffee oder Orangensaft minderten die Bioverfügbarkeit von Alendronat um etwa 60 %.

Bei gesunden Probanden hatte die Einnahme von Prednison (dreimal täglich 20 mg über 5 Tage) keinen relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Alendronat (Anstieg im Mittel: 20 - 44 %).

Verteilung:

Studien an Ratten zeigen, dass sich Alendronat nach Gabe von 1 mg/kg vorübergehend in die Weichteile verteilt und dann rasch in den Knochen verlagert oder mit dem Urin ausgeschieden wird. Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady state, außerhalb des Knochens, beträgt beim Menschen mindestens 28 l. Nach Einnahme therapeutischer Dosen liegt die Plasmakonzentration des Wirkstoffs unter der Nachweisgrenze (< 5 ng/ml). Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt etwa 78 %.

Biotransformation:

Es gibt weder beim Menschen noch beim Tier einen Hinweis darauf, dass Alendronat verstoffwechselt wird.

Ausscheidung (Elimination):

Nach intravenöser Gabe einer Einmaldosis von ¹⁴C-Alendronat werden etwa 50 % der Radioaktivität innerhalb von 72 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Sehr geringe Mengen oder gar keine Radioaktivität wird im Stuhl wieder gefunden. Nach intravenöser Gabe einer Einmaldosis von 10 mg beträgt die renale Clearance 71 ml/min, die systemische Clearance liegt nicht über 200 ml/min. Nach intravenöser Gabe fällt die Plasmakonzentration innerhalb von 6 Stunden um mehr als 95 %. Aufgrund der langsamen Freisetzung des in den Knochen eingebauten Alendronats wird die Halbwertszeit beim Menschen auf über 10 Jahre geschätzt. Bei Ratten wird Alendronat nicht über das saure oder basische Transportsystem der Nieren ausgeschieden. Man geht deshalb davon aus, dass Alendronat beim Menschen die Ausscheidung anderer Substanzen über dieses System nicht beeinflusst.

Spezifische Patientengruppen:

Präklinische Studien zeigen, dass nicht im Knochen eingelagertes Alendronat rasch mit dem Urin ausgeschieden wird. Nach Langzeitanwendung kumulativer intravenöser Dosen von bis zu 35 mg/kg zeigte sich bei Tieren keine Sättigung der Aufnahme in den Knochen. Ähnlich wie in Tierstudien ist die renale Elimination von Alendronat bei niereninsuffizienten Patientinnen wahrscheinlich reduziert. Hierzu liegen jedoch keine klinischen Daten vor. Bei

Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion ist daher eine stärkere Einlagerung von Alendronat im Knochen zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2).

Calcium/Vitamin D3-Filmtablette:

Calcium:

Resorption:

Der Anteil des im Gastrointestinaltrakt resorbierten Calciums macht ca. 30 % der eingenommenen Gesamtdosis aus.

Verteilung und Metabolismus:

99 % des im Körper vorhandenen Calciums befindet sich in den Knochen und Zähnen. Das restliche 1 % befindet sich in intra- und extrazellulären Körperflüssigkeiten. Etwa 50 % des im Blut befindlichen Calciums liegen in einer physiologisch aktiven, ionierten Form vor, von dem etwa 10 % an Citrat, Phosphat oder weitere Anionen gebunden sind, die verbleibenden 40 % an Proteine, hauptsächlich Albumin.

Elimination:

Calcium wird über die Fäzes, im Urin und Schweiß ausgeschieden. Die Ausscheidung über die Nieren hängt von der Glomerulusfiltration sowie der tubulären Calcium-Rückresorption ab.

Vitamin D:

Resorption:

Vitamin D wird im Dünndarm leicht resorbiert.

Verteilung und Biotransformation:

Im Blutkreislauf sind Colecalciferol und seine Metaboliten an ein spezifisches Globulin gebunden. Colecalciferol wird in der Leber durch Hydroxylierung in die aktive Form, das 25-Hydroxycolecalciferol, umgewandelt. In den Nieren erfolgt eine weitere Umwandlung zum 1,25-Dihydroxycolecalciferol. Dieser Metabolit bewirkt eine erhöhte Calcium-Resorption. Nicht metabolisiertes Vitamin D wird im Fett- bzw. Muskelgewebe gespeichert.

Elimination:

Vitamin D wird über die Fäzes und im Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Alendronsäure 70 mg Tablette:

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zeigten, dass die Gabe von Alendronat an trächtige Ratten mit einer Hypocalcämie-induzierten Dystokie einherging. In Studien an Ratten führten hohe Dosen zu einer erhöhten Inzidenz einer unvollständigen Ossifikation bei

den Feten. Die Relevanz dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt.

Calcium/Vitamin D3-Filmtablette:

Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität hoher Dosen von Vitamin D gezeigt. Überdosierungen von Calcium und Vitamin D müssen bei Schwangeren vermieden werden, da eine andauernde Hypercalcämie mit schädlichen Effekten auf den sich entwickelnden Fetus in Verbindung gebracht wurde. Es gibt keine Hinweise, dass Vitamin D in therapeutischen Dosen beim Menschen teratogen wirkt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Alendronsäure 70 mg Tablette:

Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Povidon K29-32.

Calcium/Vitamin D3-Filmtablette:

Mikrokristalline Cellulose, Povidon K30, Crospovidon, Natriumdodecylsulfat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Talkum, modifizierte Maisstärke, all-rac-alpha-Tocopherol, mittelkettige Triglyceride, Natriumascorbat, hochdisperses Siliciumdioxid, Sucrose, Poly(vinylalkohol) teilweise hydrolysiert, Macrogol 4000, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Wochenpackungen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alendronsäure 70 mg Tablette:

Weiß-opake Aluminium/PVC-Blister

Calcium/Vitamin D3-Filmtablette:

Alu/Alu-Blister

Packungsgrößen:

1 Wochenpackung enthält 1 Tablette Alendronsäure 70 mg und 7 Calcium/Vitamin D3-Filmtabletten.

Packungen mit 1, 4 oder 12 Wochenpackungen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH

Postfach 10 06 35

64206 Darmstadt

Telefon: (06151)95 12-0

Telefax: (06151)95 12-471

E-Mail: info@mylan.de

www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:
06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMER

71250.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21.08.2009/19.02.2014

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig gemäß §48 Abs. 2 Nr.1 AMG, da dieses Arzneimittel eine neue Kombination bekannter Wirkstoffe enthält, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.