

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Osteoplus® 1000 mg/1000 IE Brausetabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Brausetablette enthält 1000 mg Calcium (als Calciumcarbonat) und 25 Mikrogramm Colecalciferol (Vitamin D₃, entsprechend 1000 IE als Colecalciferol-Trockenkonzentrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat, Natriumverbindungen, Sucrose, Sojaöl

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Brausetabletten

Zylindrische, weiße und beidseits abgeflachte Tabletten mit Zitronen-Geruch und abgeschrägten Kanten auf beiden Seiten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur unterstützenden Behandlung von Osteoporose.

Bei nachgewiesenem Calcium- und Vitamin D₃-Mangel.

Osteoplus wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene täglich 1 Brausetablette Osteoplus.

Kinder und Jugendliche

Osteoplus darf bei Kindern und Jugendlichen im Alter bis 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Osteoplus wird oral verabreicht. 1 Brausetablette Osteoplus in einem Glas Trinkwasser auflösen und sofort trinken.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Kinder und Jugendliche
- Niereninsuffizienz
- Hyperkalzämie
- Hyperkalzurie
- primärer Hyperparathyreoidismus
- Nierensteine
- langzeitige Immobilisierung mit gleichzeitig erhöhten Blut- oder Harncalciumwerten

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Langzeitbehandlung ist die Nierenfunktion sowie der Serum- und Harncalciumwert regelmäßig zu prüfen. Sobald die Harncalciumkonzentration einen Wert von 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h) übersteigt,

sollte die Dosierung herabgesetzt oder die Behandlung zeitweilig unterbrochen werden.

Calcium- und Alkaliaufnahme aus anderen Quellen (Nahrungsmittel, angereicherte Lebensmittel oder andere Arzneimittel) sollte beachtet werden, wenn Osteoplus verschrieben wird. Wenn hohe Dosen an Calcium zusammen mit alkalischen Agentien (wie Carbonaten) gegeben werden, kann dies zu einem Milch-Alkali-Syndrom (Burnett-Syndrom) wie Hyperkalzämie, metabolischer Alkalose, Nierenversagen und Weichteilverkalkung führen. Bei Gabe hoher Dosen sollte der Calciumspiegel in Serum und Urin kontrolliert werden.

Der Vitamin D-Gehalt von Osteoplus ist bei der Verabreichung anderer Vitamin D- oder Vitamin D-Derivat-haltigen Arzneimitteln zu beachten. Eine zusätzliche Gabe solcher Präparate darf nur unter ärztlicher Überwachung mit wöchentlicher Kontrolle des Serum- und Urincalciumspiegels erfolgen.

Wegen des erhöhten Metabolismus von Vitamin D zu seiner wirksameren Form, ist besondere Vorsicht geboten bei der Verabreichung von Osteoplus an Patienten mit Sarkoidose. Bei solchen Patienten sollten die Serum- und Urincalciumspiegel sorgfältig und regelmäßig geprüft werden.

Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Osteoplus an Patienten mit Knochenmetastasen wegen des Risikos einer Hyperkalzämie.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Osteoplus nicht einnehmen. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten Osteoplus nicht einnehmen. Osteoplus enthält 77,7 mg Natrium pro Brausetablette, entsprechend 4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Digitalisglykosiden kann es zu Herzrhythmusstörungen kommen.

Eine genaue ärztliche Untersuchung (im Bedarfsfall einschließlich EKG-Kontrolle) und Überprüfung des Serumcalciumspiegels ist erforderlich.

Durch die Bildung schwerlöslicher Chelatkomplexe kann das zweifach positiv geladene Calcium-Ion die Resorption und damit die Wirksamkeit von zeitgleich eingenommenen Wirkstoffen verringern. Diese Wechselwirkung wird im Allgemeinen verhindert, wenn ein Einnahmeabstand von mehreren Stunden eingehalten wird. Dies betrifft verschiedene Antibiotika (z. B. Tetracycline und Chinolone wie Ciprofloxacin und Levofloxacin) sowie viele andere Arzneimittel (beispielsweise Bisphosphonate, Levothyroxin, Estramustin und Natriumfluorid). Bei diesen Arzneimitteln sollte daher ein Einnahmeabstand von mindestens zwei Stunden vor bzw. vier bis sechs Stunden

nach der Applikation calciumhaltiger Präparate eingehalten werden.

Insbesondere bei Einnahme auf nüchternen Magen sollten HIV-Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (z. B. Dolutegravir) zwei Stunden vor oder sechs Stunden nach der Einnahme von Calcium Präparaten eingenommen werden.

Calcium kann die Aufnahme von Eisen, Zink und Strontiumranelat reduzieren. Patienten sollten Präparate mit Eisen, Zink und Strontiumranelat zwei Stunden vor bzw. zwei Stunden nach Osteoplus einnehmen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von harntreibenden Mitteln der Gruppe Thiazide sollte der Serumcalciumspiegel regelmäßig kontrolliert werden, da Thiazide die Calcium-Ausscheidung im Urin einschränken.

Die gleichzeitige Behandlung mit Ionenaustauscherharzen wie Colestyramin, Colestipolhydrochlorid, mit Lipasehemmern wie Orlistat oder mit Laxantien wie Paraffinöl kann die Absorption von Vitamin D₃ im Gastrointestinaltrakt vermindern. Zwischen der Einnahme dieser Arzneimittel und Osteoplus sollten mindestens zwei Stunden Abstand eingehalten werden.

Verschiedene Substanzen, dazu gehören die Antibiotika Rifampicin und Isoniazid, das zytotoxisch wirkende Actinomycin sowie Antimykotika vom Imidazol-Typ (beispielsweise Ketoconazol), beeinflussen die Metabolisierung von Colecalciferol und können dadurch die Wirksamkeit von Vitamin D reduzieren.

Ebenso kann die gleichzeitige Gabe von Phenytoin, Barbituraten oder Glucocorticoiden zu einer Wirkungsverringering von Vitamin D führen.

Interaktionen mit gewissen Nahrungsbestandteilen (Oxalsäure, Phosphat, Phytinsäure) sind möglich.

Aufgrund des sonstigen Bestandteils Citronensäure wird die Resorption von Aluminium- und Wismutsalzen und damit auch deren Toxizität durch die gleichzeitige Einnahme von Osteoplus gesteigert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Wegen der hohen Dosierung an Vitamin D₃ darf Osteoplus während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Osteoplus weist eine hohe Dosierung an Vitamin D₃ auf. Da Vitamin D₃ sowie dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen, darf dieses Arzneimittel in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Über den Einfluss von Osteoplus auf die Humanfertilität liegen keine Daten vor.

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

Es gibt keine Daten über die Auswirkung dieses Arzneimittels auf die Verkehrstüch-

tigkeit. Eine Auswirkung ist jedoch unwahrscheinlich.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem oder Kehlkopfödem

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: eine Dauerbehandlung mit hohen Dosen kann zu einer Hyperkalzämie führen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, abdominale Schmerzen, Obstipation, Blähungen und Diarrhoe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Hyperkalzurie bei länger dauernder Verabreichung
Nicht bekannt: Nephrolithiasis

Sojaöl kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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

Eine Überdosierung kann zu Hyperkalzämie und Vitamin D-Hypervitaminose führen. Symptome einer Hyperkalzämie können Anorexie, Durst, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Bauchschmerzen, Muskelschwäche, Müdigkeit, psychische Störungen, Polydipsie, Polyurie, Knochenschmerzen, Nephrokalzinose, Nephrolithiasis und in schweren Fällen Herzrhythmusstörungen und Arrhythmien sein. Stupor und Koma können infolge einer extremen Hyperkalzämie auftreten. Anhaltend hohe Calciumspiegel können zu irreversiblen Nierenschäden, zu Verkalkungen von Gefäßen, Weichteilen und Organen führen sowie das Risiko einer Pankreatitis erhöhen.

Die Behandlung der Hyperkalzämie ist im Wesentlichen unterstützend bzw. symptomatisch. Bei der Diagnose einer Hyperkalzämie wird das Absetzen der Calcium- und Vitamin D-Behandlung empfohlen. Auch

die Behandlung mit gleichzeitig verwendete Medikamenten, die eine Hyperkalzämie begünstigen, ist zu überprüfen. Bei leichter Hyperkalzämie wird eine ausreichende Hydratation empfohlen, eine Immobilisierung ist zu vermeiden. Bei Patienten mit schwerer Hyperkalzämie ist eine intravenöse Rehydratation in Betracht zu ziehen. Eine isolierte oder kombinierte Behandlung mit Schleifendiuretika, Bisphosphonaten, Calcitonin und Corticosteroiden ist zu prüfen. Serumelektrolyte, Nierenfunktion, Diurese sowie Veränderungen des Elektrokardiogramms sollten überwacht werden. Bei therapieresistenten, lebensbedrohlichen Hyperkalzämien oder wenn eine Hydratation nicht durchgeführt werden kann, sollte eine Hämodialyse (calciumfreies Dialysat) in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mineralstoffe/Calcium, Kombination mit Vitamin D und/oder anderen Mitteln, Calciumcarbonat und Colecalciferol, ATC-Code: A12AX01

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Die Brausetablette enthält Calcium in der Form von Calciumcarbonat, welches nach Auflösen in Wasser mit Citronensäure Calciumcitrat bildet. Ungefähr ein Drittel der oralen Calciumdosis wird im Dünndarm resorbiert. Die Verteilung und Ausscheidung wird durch die physiologischen Regelmechanismen der Calciumhomöostase bestimmt.

Vitamin D₃ ist erforderlich für die Dünndarmresorption von Calcium sowie für die Anregung der Synthese von Calcium-bindenden Proteinen, welche beteiligt sind an dem selektiven Transport von Calciumsalzen in die organische Knochenmatrix. Im Zusammenhang mit dem Calcium- und Phosphatmetabolismus gibt es eine enge Wechselwirkung zwischen Vitamin D₃, Calcitonin und Parathormon (PTH). Der wirksame Metabolit von Vitamin D₃ reguliert hauptsächlich die Resorption von Calcium im Dünndarm sowie die renale Calciumausscheidung. Die Therapie von Calcium und Vitamin D₃ zielt auf die Instandhaltung der Calciumhomöostase durch Verbesserung der Calciumresorption und Verhinderung des Calciumverlustes in den Knochen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Kombination Calcium mit Vitamin D ist elementarer Bestandteil der Basistherapie von Osteoporose und entsprechend den Leitlinien des Dachverbandes Osteologie mit dem Empfehlungsgrad A (evidenzbasierte Medizin) klassifiziert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

• Calcium
Ungefähr 30–80 % des eingenommenen Ca²⁺ werden im Gastrointestinaltrakt resorbiert, hauptsächlich im oberen Dünndarmabschnitt und überwiegend mittels eines Calcium-abhängigen ATPase Aktivtransportsystems, welches durch 1,25-(OH)₂ D₃

reguliert wird. Folglich wird die Calciumaufnahme durch einen Calcium-abhängigen Rückkopplungsmechanismus auf den körperlichen Bedarf abgestimmt. Hohe Mengen an eingenommenem Calcium können jedoch das Aktivtransportsystem sättigen.

• Colecalciferol

Nach oraler Gabe werden Vitamin D-Analogstoffe im Dünndarm rasch resorbiert. Da Colecalciferol ein fettlösliches Vitamin ist, entsteht eine mangelhafte Resorption im Falle einer geschwächten Fettresorption infolge eines Mangels an Bauchspeicheldrüsensenzymen oder wenn Galle durch eine Obstruktion des Gallenrohrs nicht in den Dünndarm eintreten kann.

Verteilung

• Calcium

Nach der Resorption tritt Calcium in die Extrazellulärflüssigkeit ein und wird rasch in das Knochengewebe aufgenommen. Knochenneubildung wird jedoch nicht durch Calciumgaben gefördert. Die Plasmakonzentration von Ca²⁺ beträgt normalerweise 2,5 mmol/l. Calcium ist teilweise an Proteine gebunden (0,92 mmol/l an Albumin und 0,24 mmol/l an Globulin) und teilweise diffundierbar (1,18 mmol/l ionisiert [Ca²⁺]; 0,16 mol/l als Komplexbindung mit HCO₃, Citrat usw.) Die Bindungskapazität von Albumin ist abhängig vom pH, d.h. Azidose führt zu einer geringeren Bindung und Alkalose fördert sie hingegen. Die Ca²⁺-Konzentration in der cerebrospinalen Flüssigkeit beträgt ca. 50 % des Serumspiegels und es ist bekannt, dass Ca²⁺ in die Muttermilch übergeht, obwohl dieser Effekt nicht durch Vitamin D₃ reguliert wird.

• Colecalciferol

Nach oraler Gabe oder Bildung in der Haut werden Colecalciferol und seine hydroxylierten Derivate, gebunden an das Vitamin D-bindende Protein des Globulins, durch die Blutbahn befördert. Die normalen Plasmaspiegel von Colecalciferol liegen im Bereich von 10–80 ng/ml, und maximale Werte werden etwa 4 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die hyperkalzämische Reaktion setzt nach 10–24 Stunden ein und die höchstmögliche hyperkalzämische Wirkung wird nach zirka 2–4 Wochen täglicher Verabreichung erreicht. Die hyperkalzämische Wirkung kann bis zu 2 Monate und darüber hinaus anhalten.

Biotransformation

• Colecalciferol

In der Leber wird Colecalciferol in 25-OH₂ D₃ umgewandelt, welches alsdann in den proximalen Nierentubuli in 1,25-(OH)₂ D₃ verwandelt wird. Nach exzessiver Einnahme von Colecalciferol wird die Neubildung von 1,25-(OH)₂ D₃ infolge einer Rückkopplungshemmung der 25-Hydroxy-D-1α-Hydroxylase beschränkt. Das Risiko einer Hypervitaminose nach oraler Vitamin D-Applikation ist deshalb beachtlich dezimiert und von untergeordneter Bedeutung.

Elimination

• Calcium

Calcium wird ungefähr in gleichen Mengen mit dem Urin und durch endogene Absonderung (Gallen- und Pankreassekret) ausgeschieden. Die Calciumausscheidung mit dem Urin beträgt 2,5–5 mmol pro Tag

(100–200 mg) und schwankt erheblich von Person zu Person. Etwa 3,75 mmol/Tag (150 mg) Calcium wird in das Darmvolumen abgesondert, jedoch zirka 30 % davon wird erneut resorbiert und die Calciumausscheidung im Stuhl beträgt gewöhnlich etwa 2,5 mmol (100 mg) pro Tag.

- Colecalciferol

25-hydroxylierte Metaboliten werden während längerer Zeit im Fett- und Muskelgewebe gelagert, und die Vitamine können in die Milch abgesondert werden, sei es in geringen Konzentrationen. Colecalciferol, 25-OHD₃ und 1,25-(OH)₂D₃ können die Plazentabarriere überschreiten, obwohl die Konzentration in der Nabelschnur in der Regel niedriger ist als der maternale Plasmaspiegel. Die Metaboliten der Vitamin D-Analogstoffe werden hauptsächlich mit der Galle und im Stuhl ausgeschieden. Vitamin D und seine Metaboliten unterliegen einem extensiven enterohepatischen Kreislauf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im Tierversuch haben Überdosierungen an Vitamin D während der Schwangerschaft teratogene Wirkungen gezeigt. Sofern keine organischen Grundleiden (siehe Abschnitt 4.3) vorliegen, ist mit hyperkalzämischen Zuständen praktisch nicht zu rechnen (Ausnahme: idiopathische Hyperkalzämie bei Kindern).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

All-rac- α -Tocopherol, Aromastoff, Citronensäure, Gelatine, Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Methylcellulose, Natriumhydrogencarbonat, Povidon K 25, Saccharin-Natrium (Ph. Eur.), Sucrose, Simecon, Sojaöl

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Brausetabletten sind im dicht verschlossenen Behältnis trocken und nicht über 25 °C zu lagern. Das Röhrchen nach dem Gebrauch sofort dicht verschließen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 10 Brausetabletten
 Originalpackung mit 20 Brausetabletten
 [N 1]
 Originalpackung mit 40 Brausetabletten
 Originalpackung mit 50 Brausetabletten
 [N 2]
 Originalpackung mit 100 Brausetabletten
 Originalpackung mit 120 Brausetabletten
 [N 3]

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Pharma GmbH
 Eberhard-Finckh-Str. 55
 89075 Ulm

Telefon: (0731) 7047-0
 Fax: (0731) 7047-297
 24 Stunden-Telefondienst für Notfälle:
 (0731) 440 11

8. ZULASSUNGSNUMMER

46114.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 13. November 2000
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 24. Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt