

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OsteoStix® 500 mg/1000 I.E. Direktgranulat, Granulat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält:

- 1250 mg Calciumcarbonat (entsprechend 500 mg Calcium), 10,0 mg Colecalciferol-Trockenkonzentrat (Pulverform) (entsprechend 25 Mikrogramm Colecalciferol = 1000 I.E. Vitamin D3)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

OsteoStix 500 mg/1000 I.E. Direktgranulat enthält 1,4 mg Aspartam, 225,8 mg Sorbitol, 282,5 mg Isomalt, 1,925 mg Sucrose und 0,00015 mg Benzylalkohol pro Beutel. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat

Einzeldosis-Beutel mit weißem bis cremefarbenem Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

OsteoStix 500 mg/1000 I.E. Direktgranulat ist indiziert:

- zur Prophylaxe und Behandlung von Calcium- und Vitamin D-Mangelzuständen bei älteren Menschen
- als Calcium- und Vitamin D-Supplement als Zusatz zu einer spezifischen Osteoporosebehandlung von Patienten, bei denen ein Risiko für einen kombinierten Vitamin D- und Calcium-Mangel besteht

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung*Erwachsene und ältere Menschen*

1 Beutel täglich (entsprechend 500 mg Calcium und 1000 I.E. Vitamin D3).

Kinder und Jugendliche

OsteoStix 500 mg/1000 I.E. Direktgranulat darf bei Kindern oder Jugendlichen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

OsteoStix 500 mg/1000 I.E. Direktgranulat sollte bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung in der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft sollten nicht mehr als 1.500 mg Calcium und 600 I.E. Vitamin D3 pro Tag eingenommen werden. Deshalb sollte OsteoStix 500 mg/1000 I.E. Direktgranulat nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

OsteoStix 500 mg/1000 I.E. Direktgranulat kann unabhängig von den Mahlzeiten zu jeder Tageszeit eingenommen werden. Das Granulat sollte direkt auf die Zunge gegeben werden. Das Granulat löst sich im Mund durch den Speichel und kann geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Benzylalkohol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hyperkalzurie und Hyperkalzämie, sowie Krankheiten und/oder Gegebenheiten, die Hyperkalzämie und/oder Hyperkalzurie zur Folge haben (z.B. Myelom, Knochenmetastasen,

- primärer Hyperparathyreoidismus, Langzeitimmobilisierung)
- Nephrolithiasis
- Nephrokalzinose
- Vitamin D-Überdosierung und Hypervitaminose D
- Schwere Niereninsuffizienz

Aufgrund des hohen Gehalts an Vitamin D ist die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen nicht indiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

OsteoStix 500 mg/1000 I.E. Direktgranulat sollte nur von Patienten eingenommen werden, wenn die Calciumaufnahme über die Nahrung nicht ausreicht.

Während einer Langzeitbehandlung sollten die Serum-Calciumspiegel kontrolliert und die Nierenfunktion durch Messung der Serum-Kreatininwerte überwacht werden. Die Überwachung ist besonders wichtig bei älteren Patienten und bei gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden oder Thiazid-Diuretika (siehe Abschnitt 4.5), und bei Patienten mit einer ausgeprägten Neigung zur Bildung calciumhaltiger Nierensteine. Bei Auftreten einer Hyperkalzämie oder von Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung, wenn die Calciumausscheidung im Harn 300 mg/24 Stunden (7,5 mmol/24 Stunden) überschreitet, ist die Dosis zu verringern bzw. die Behandlung zu unterbrechen.

Vitamin D ist bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung vorsichtig und unter Überwachung der Vitamin D-, Calcium- und Phosphatspiegel anzuwenden. Das Risiko einer Verkalkung der Weichteile ist zu berücksichtigen. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung muss die Gabe von Vitamin D sorgfältig abgewogen werden, da die renale Metabolisierung von Colecalciferol beeinträchtigt sein kann. OsteoStix 500 mg/1000 I.E. Direktgranulat ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

OsteoStix 500 mg/1000 I.E. Direktgranulat ist bei Patienten mit Sarkoidose aufgrund des Risikos einer verstärkten Metabolisierung von Vitamin D in dessen aktive Form mit Vorsicht zu verordnen. Bei diesen Patienten sollte der Calciumgehalt im Serum und Urin überwacht werden.

OsteoStix 500 mg/1000 I.E. Direktgranulat sollte von Patienten mit Immobilisationsosteoporose nur mit Vorsicht eingenommen werden, da ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperkalzämie besteht.

OsteoStix 500 mg/1000 I.E. Direktgranulat sollte nicht eingenommen werden bei Pseudohypoparathyreoidismus (der Vitamin-D-Bedarf kann durch die phasenweise normale Vitamin-D-Empfindlichkeit herabgesetzt sein, mit dem Risiko einer lang dauernden Überdosierung). Hierzu stehen leichter steuerbare Vitamin-D-Derivate zur Verfügung.

Bei der Verschreibung anderer Vitamin D-Präparate sollte die mit OsteoStix 500 mg/1000 I.E. Direktgranulat verabreichte Dosis von 1000 I.E. Vitamin D berücksichtigt werden. Zusätzliche Gaben von Calcium oder Vitamin D (einschließlich anderer Arzneimittel, Nahrungsergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate) sollten nur unter engmaschiger medizinischer Aufsicht erfolgen. Dies gilt auch für Vitamin D-Metaboliten und -Analoga. In diesen Fällen ist eine häufige Überwachung der Calciumspiegel im Serum und Urin erforderlich.

Die gleichzeitige Gabe mit Tetrazyklinen oder Chinolonen wird in der Regel nicht empfohlen oder muss mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Vor der Einnahme von OsteoStix 500 mg/1000 I.E. Direktgranulat sollte die bereits eingenommene Menge an Calcium, Vitamin D und Alkali aus anderen Quellen (z.B. Nahrungsmitteln, angereicherte Lebensmittel oder andere Arzneimittel) beachtet werden. Wenn Calcium in hoher Dosierung zusammen mit absorbierbaren Alkalimitteln (wie Carbonaten) eingenommen wird, kann dies zu einem Milch-Alkali-

Syndrom (Burnett-Syndrom) mit z.B. Hyperkalzämie, metabolischer Alkalose, Nierenversagen und Weichteilverkalkung führen. Hohe Dosen Calcium oder Vitamin D sollten nur unter strenger medizinischer Überwachung eingenommen werden. In diesen Fällen sollte der Calciumspiegel in Serum und Urin kontrolliert werden.

Dieses Arzneimittel enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

Außerdem enthält es Sorbitol, Isomalt und Sucrose (Zucker).

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz (HFI), Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten OsteoStix 500 mg/1000 I.E. Direktgranulat nicht einnehmen.

OsteoStix 500 mg/1000 I.E. Direktgranulat enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Beutel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Thiazid-Diuretika verringern die Calciumausscheidung im Urin. Da infolge dessen ein erhöhtes Risiko einer Hyperkalzämie besteht, sollte der Serum-Calciumspiegel bei gleichzeitiger Anwendung von Thiazid-Diuretika regelmäßig überwacht werden.

Systemische Kortikosteroide verringern die Calciumresorption. Die Wirkung von Vitamin D kann ebenfalls herabgesetzt sein. Während einer gleichzeitigen Anwendung kann es notwendig sein, die Dosis von OsteoStix 500 mg/1000 I.E. Direktgranulat zu erhöhen.

Durch die gleichzeitige Behandlung mit Antiepileptika (z. B. Phenytoin) oder Barbituraten (und möglicherweise anderer Leberenzym-induzierender Mittel) kann die Plasmakonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin-D vermindert und der Metabolismus in inaktive Metaboliten gesteigert werden.

Rifampicin und Isoniazid können die Wirkung von Vitamin D3 ebenfalls vermindern, da sie dessen Metabolisierungsrate erhöhen. Andere Substanzen, die eine metabolische Aktivierung induzieren, können eine ähnliche Wirkung haben.

Die gleichzeitige Behandlung mit Ionenaustauscherharzen wie Colestyramin, Laxanzien wie Paraffinöl oder Lipase-Inhibitoren wie Orlistat kann die gastrointestinale Resorption von Vitamin D reduzieren. Deshalb wird ein möglichst langer Zeitabstand zwischen den Einnahmen empfohlen.

Oxalsäure (enthalten in Spinat und Rhabarber) sowie Phytinsäure (enthalten in Vollkornprodukten) können durch Bildung unlöslicher Komplexe mit Calciumionen die Calciumresorption herabsetzen. Patienten sollten bis zu zwei Stunden nach der Aufnahme von Nahrungsmitteln mit hohem Gehalt an Oxal- oder Phytinsäure keine Calcium-haltigen Arzneimittel einnehmen.

Calciumcarbonat kann die Resorption gleichzeitig eingenommener Tetrazykline vermindern. Aus diesem Grund sollten Tetrazykline mindestens zwei Stunden vor oder vier bis sechs Stunden nach oraler Calciumeinnahme gegeben werden.

Calciumcarbonat kann die Resorption von gleichzeitig eingenommenem Riociguat vermindern. Aus diesem Grund sollte Riociguat mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach oraler Calciumeinnahme gegeben werden.

Eine Hyperkalzämie kann die Toxizität von Herzglykosiden während der Behandlung mit Calcium und Vitamin D erhöhen. Entsprechende Patienten müssen hinsichtlich Elektrokardiogramm (EKG) und Serum-Calciumspiegel überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Bisphosphonaten oder Natriumfluorid sollten diese Präparate mindestens drei Stunden vor OsteoStix 500 mg/1000 I.E. Direktgranulat eingenommen werden, da sonst deren Resorption verringert sein kann.

Die Wirksamkeit von Levothyroxin kann durch die gleichzeitige Gabe von Calcium herabgesetzt werden (aufgrund verminderter Levothyroxin-Resorption). Zwischen der Gabe von Calcium und Levothyroxin sollte ein Abstand von mindestens vier Stunden liegen.

Die Resorption von Chinolonen kann durch die gleichzeitige Gabe von Calcium beeinträchtigt werden. Deshalb sollte die Einnahme von Chinolonen zwei Stunden vor oder sechs Stunden nach der Einnahme von Calcium erfolgen.

Die zytotoxische Substanz Actinomycin, Imidazol-Antimykotika wie z.B. Ketoconazol, und Itraconazol beeinträchtigen die Wirkung von Vitamin D, da sie in der Niere die Umwandlung von 25-Hydroxyvitamin D in 1,25-Dihydroxyvitamin D durch das Enzym 25-Hydroxyvitamin D-1-Hydroxylase hemmen.

Calciumsalze können die Absorption von Estramustin, Eisen, Zink oder Strontium verringern. Folglich sollten die Estramustin, Eisen, Zink oder Strontium enthaltenden Präparate mit einem Abstand von 2 Stunden zu dem Calcium enthaltenden Produkt eingenommen werden.

Phosphat enthaltende Präparate, die in hohen Dosierungen gleichzeitig angewendet werden, können das Risiko einer Hyperphosphatämie erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft und Stillzeit ist eine ausreichende Calcium- und Vitamin D-Versorgung notwendig. Die empfohlene tägliche Einnahme von Calcium und Vitamin D während der Schwangerschaft und Stillzeit entspricht nach nationalen Richtlinien 600 I.E. Vitamin D und maximal 1500 mg Calcium. Deshalb wird die Einnahme von OsteoStix 500 mg/1000 I.E. Direktgranulat während der Schwangerschaft nur empfohlen, wenn es notwendig ist, um einen Vitamin D und Calcium Mangel auszugleichen.

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft sollte die tägliche Einnahme von 4000 I.E. Vitamin D nicht überschritten werden.

Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität hoher Dosen Vitamin D gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Überdosierungen von Calcium und Vitamin D müssen bei Schwangeren vermieden werden, da eine andauernde Hyperkalzämie zu einer Verzögerung der körperlichen und geistigen Entwicklung, supravulvulärer Aortenstenose und Rethinopathie des Kindes führen kann.

Es gibt keinerlei Hinweise, dass Vitamin D in normalen therapeutischen Dosen teratogene Wirkung im Menschen besitzt.

Stillzeit

OsteoStix 500 mg/1000 I.E. Direktgranulat kann bei Vorliegen eines Calcium- und Vitamin D-Mangels während der Stillzeit eingenommen werden. Calcium und Vitamin D3 gehen in die Muttermilch über. Dies ist zu berücksichtigen, wenn das Kind zusätzliche Gaben von Vitamin D erhält.

Fertilität

Normale endogene Calcium- und Vitamin D-Spiegel sollten keine unerwünschten Auswirkungen auf die Fertilität zeigen.

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

OsteoStix 500 mg/1000 I.E. Direktgranulat hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1000, < 1/100)
Selten	(≥ 1/10000, < 1/1000)
Sehr selten	(< 1/10000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen wie z. B. Angio-
ödem oder Larynxödem

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hyperkalzämie, Hyperkalzurie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Übelkeit, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Verstopfung,
Blähungen, abdominelles Spannungsgefühl

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria

Benzylalkohol kann 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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu Hypervitaminose und Hyperkalzämie führen. Zu den Symptomen einer Hyperkalzämie zählen Anorexie, Durstgefühl, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Abdominalschmerzen, Muskelschwäche, Erschöpfung, psychische Störungen, Polydipsie, Polyurie, Knochenschmerzen, Nephrokalzinose, Nierensteine und in schweren Fällen Herzrhythmusstörungen oder Pankreatitis. Eine extreme Hyperkalzämie kann zu Koma und Tod führen. Ständig erhöhte Calciumspiegel können eine irreversible Schädigung der Nieren und eine Verkalkung der Weichteile zur Folge haben.

Behandlung der Hyperkalzämie: Die Behandlung mit Calcium und Vitamin D muss abgebrochen werden, ebenso eine Behandlung mit Thiazid-Diuretika, Lithium, Vitamin A, Vitamin D und Herzglykosiden. Es sollte eine Rehydrierung und, je nach Schweregrad, isolierte oder kombinierte Behandlung mit Schleifendiuretika, Bisphosphonaten, Calcitonin und Kortikosteroiden eingeleitet werden. Die Serumelektrolyte, Nierenfunktion und Diurese müssen überwacht werden. In schweren Fällen ist ein EKG abzuleiten und der zentrale Venendruck zu überwachen. Eine Hämodialysetherapie (Calcium-freies Dialysat) kann indiziert sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Calcium, Kombinationen mit Vitamin D und/oder anderen Wirkstoffen
ATC Code: A12AX

OsteoStix 500 mg/1000 I. E. Direktgranulat ist eine fixe Kombination von Calcium und Vitamin D3. Vitamin D3 ist beteiligt am Calcium-Phosphat-Stoffwechsel. Es ermöglicht die aktive

Resorption von Calcium und Phosphat aus dem Darm und deren Aufnahme in die Knochen. Die Supplementierung mit Calcium und Vitamin D3 beseitigt einen latenten Vitamin D-Mangel und einen sekundären Hyperparathyreoidismus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Calcium

Resorption

30–40 % der eingenommenen Calcium-Dosis werden resorbiert, vorwiegend im proximalen Dünndarm.

Verteilung und Biotransformation

99 % des im Körper vorhandenen Calciums werden in der Hartschubstanz von Knochen und Zähnen gespeichert. Das verbleibende 1 % befindet sich in intra- und extrazellulären Flüssigkeiten. Ungefähr 50 % des gesamten Calciums im Blut liegen in der physiologisch aktiven ionisierten Form vor, davon sind ungefähr 5 % komplex an Citrat, Phosphat oder andere Anionen, die verbleibenden 45 % an Proteine, hauptsächlich Albumin, gebunden.

Elimination

Calcium wird mit dem Harn, den Fäzes und dem Schweiß ausgeschieden. Die Ausscheidung im Harn ist abhängig von der glomerulären Filtration und der tubulären Rückresorption.

Vitamin D3

Resorption

Vitamin D3 wird im Darm resorbiert.

Verteilung und Biotransformation

Vitamin D3 wird durch Proteinbindung im Blut zur Leber (erste Hydroxylierung zu 25-Hydroxy-colecalciferol) und zur Niere (zweite Hydroxylierung zu 1,25-Dihydroxy-colecalciferol, dem aktiven Metaboliten von Vitamin D3) transportiert.

Nicht-hydroxyliertes Vitamin D3 wird in Muskel- und Fettgewebe gespeichert.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit liegt in der Größenordnung von mehreren Tagen; Vitamin D3 wird über die Fäzes und den Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Teratogene Wirkungen wurden in Tierstudien nur nach Expositionen beobachtet, die weit über dem therapeutischen Bereich beim Menschen lagen. Vitamin D zeigte kein relevantes mutagenes Potential. Tests auf Kanzerogenität von Vitamin D wurden nicht durchgeführt. Es sind keine weiteren relevanten Daten vorhanden, die nicht bereits an anderer Stelle der „Fachinformation“ erwähnt wurden (siehe Abschnitte 4.6 und 4.9).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Isomalt
Xylitol
Sorbitol (Ph. Eur.)
Citronensäure
Natriumdihydrogencitrat
Carmellose-Natrium (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Zitronenaroma (enthält Sorbitol)
Tropotrop-Aroma (enthält Sorbitol)
Aspartam
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumascorbat
All-rac- α -Tocopherol
Stärke, modifiziert (Mais)
Sucrose
Mittelkettige Triglyceride

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Granulat ist in Beuteln aus laminierter Aluminium/Papier-Folie in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

10, 20, 24, 28, 30, 48, 48 (Bündelpackung 2x24), 48 (Sammelpackung 2x24), 50, 56, 60, 60 (Bündelpackung 2x30), 60 (Sammelpackung 2x30), 72 (Bündelpackung 3x24), 72 (Sammelpackung 3x24), 90 (Bündelpackung 3x30), 90 (Sammelpackung 3x30), 96 (Bündelpackung 4x24), 96 (Sammelpackung 4x24), 100 (Bündelpackung 2x50), 100 (Sammelpackung 2x50), 112 (Bündelpackung 2x56), 112 (Sammelpackung 2x56), 120 (Bündelpackung 2x60), 120 (Sammelpackung 2x60), 120 (Bündelpackung 4x30), 120 (Sammelpackung 4x30) Beutel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

anwerina Deutschland GmbH
Reichskanzler-Müller-Str. 21
68165 Mannheim
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

90443.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG /
VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.09.2015
Datum der Verlängerung der Zulassung: 26.01.2021

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig