

1. LEGEMIDLETS NAVN

Binosto 70 mg brusetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 brusetablett inneholder natriumalendronattrihydrat tilsvarende 70 mg alendronsyre.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Totalmengden av natrium fra både virkestoff og hjelpestoffer i 1 brusetablett er 603 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Brusetablett

Hvit til off-white rund brusetablett, 25 mm i diameter, flat med skråkanter. Etter oppløsning av en brusetablett har oppløsningen en pH på 4,8 – 5,4.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Binosto er indisert til voksne til behandling av postmenopausal osteoporose. Det reduserer risikoen for virvel- og hoftefrakturer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dosering er én 70 mg brusetablett en gang i uken.

Pasienten skal informeres om at dersom de har glemt en dose med Binosto 70 mg, skal de ta en brusetablett morgenen etter at de husker på det.

De skal ikke ta to brusetabletter på samme dag, men fortsette med én brusetablett en gang i uken på den ukedagen de opprinnelig valgte.

Den optimale varigheten av bisfosfonatbehandling ved osteoporose er ikke fastslått. Behovet for fortsatt behandling bør vurderes regelmessig, basert på individuell nytte og risiko ved Binosto. Dette gjelder særlig dersom preparatet har vært brukt i 5 år eller mer.

Eldre

Kliniske studier avdekket ingen aldersrelatert forskjell i effekt- eller sikkerhetsprofilen til alendronat. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering for eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med kreatininclearance over 35 ml/minutt. Alendronat anbefales ikke til pasienter med nedsatt nyrefunksjon der kreatininclearance er under 35 ml/minutt, på grunn av manglende erfaring.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Binosto hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Dette legemidlet skal ikke brukes til barn under 18 år. For tiden tilgjengelige data for alendronsyre i den pediatriske populasjonen er beskrevet i pkt. 5.1.

Administrasjonsmåte

For å oppnå tilfredsstillende absorpsjon av alendronat

Binosto 70 mg må tas minst 30 minutter før første måltid, drikke eller andre legemidler sammen med vanlig vann. Annen drikke (inkludert mineralvann), mat og andre legemidler minsker sannsynligvis absorpsjonen av alendronat (se pkt. 4.5).

For å lette transport til magesekken og derved redusere risikoen for irritasjon/bivirkninger lokalt og i øsofagus (se pkt. 4.4)

- Binosto 70 mg skal bare tas om morgenen etter at man har stått opp, og løses opp i et halvt glass vanlig vann (ikke mindre enn 120 ml). Oppløsning av tablettene i vann gir en bufret oppløsning med pH 4,8–5,4. Den bufrede oppløsningen skal drikkes så fort brusingen har opphørt og brusetabletten er fullstendig oppløst til en klar eller litt grumsete, bufret oppløsning. Deretter drikkes minst 30 ml (1/6 glass) vanlig vann. Mer vann kan gjerne drikkes.
- **Pasienten skal ikke svelge brusetabletten hel, tygge brusetabletten eller la brusetabletten løse seg opp i munnen på grunn av risiko for orofaryngeal irritasjon (se pkt. 4.4 og 4.8).**
- Dersom tablettene ikke løser seg fullstendig opp, kan den bufrede oppløsningen omrøres til den er klar eller litt grumsete.
- Pasienten skal ikke legge seg ned før minst 30 minutter etter at oppløsningen er drukket og før etter første måltid på dagen.
- Pasienten skal ikke legge seg ned før minst 30 minutter etter at oppløsningen er drukket.
- Binosto 70 mg skal ikke tas ved sengetid eller før man har stått opp på morgenen.
- Binosto 70 mg kan gis til pasienter som ikke kan eller vil svelge tabletter.

Pasienten bør få tilskudd av kalsium og vitamin D dersom det daglige inntaket er utilstrekkelig (se pkt. 4.4).

Binosto 70 mg er ikke undersøkt ved behandling av glukokortikoidindusert osteoporose.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor alendronat eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Øsofagusforandringer og andre faktorer som forsinket øsofagustømming, som striktur eller akalasi.
- Manglende evne til å stå eller sitte oppreist i minst 30 minutter.
- Hypokalsemi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bivirkninger fra øvre del av gastrointestinaltraktus

Alendronat kan forårsake lokal irritasjon av slimhinnen i øvre del av gastrointestinaltraktus. Fordi det er fare for forverring av grunnsykdommen, bør det utvises forsiktighet når alendronat blir gitt til pasienter med aktive øvre gastrointestinale problemer, som for eksempel dysfagi, øsofageale lidelser, gastritt, duodenitt, ulcera, eller med nylig (innenfor siste år) alvorlig gastrointestinal sykdom som peptisk ulcer eller aktiv gastrointestinal blødning eller andre kirurgiske inngrep i øvre gastrointestinaltrakt enn pyloroplastikk (se pkt. 4.3). Ved forskrivning til pasienter med kjent Barretts øsofagus bør nytte og potensiell risiko knyttet til alendronat vurderes individuelt.

Det er rapportert om øsofageale reaksjoner blant pasienter som tar alendronat (enkelte ganger alvorlige og som krever sykehusinnleggelse). Eksempler på dette er øsofagitt, øsofageale ulcera og erosjoner, i sjeldne tilfeller etterfulgt av øsofageal striktur. Leger bør derfor være oppmerksomme på ethvert tegn eller symptom som kan indikere en eventuell øsofageal reaksjon, og pasientene bør få beskjed om å slutte å ta alendronat og oppsøke lege hvis de får symptomer på øsofageale irritasjoner som dysfagi, smerte ved svelging eller retrosternale smerter samt ny eller forverret halsbrann (se pkt. 4.8).

Risikoen for alvorlige øsofageale bivirkninger synes å være større for pasienter som ikke tar alendronat som forskrevet og/eller som fortsetter å ta alendronat etter at de har fått symptomer som kan tyde på øsofageal irritasjon. Det er svært viktig at pasientene både får og forstår alle doseringsanvisningene (se pkt. 4.2). Pasientene bør informeres om at hvis ikke anvisningene følges, kan det medføre øsofageale problemer.

Omfattende kliniske studier med alendronattabletter viste ingen økt risiko, men det har kommet noen sjeldne rapporter om gastriske og duodenale ulcera (etter markedsføring). Noen av disse var alvorlige og medførte komplikasjoner (se pkt. 4.8).

Osteonekrose i kjeven

Osteonekrose i kjeven, som generelt ses i sammenheng med tannekstraksjon og/eller lokale infeksjoner (inkludert osteomyelitt) er rapportert hos kreftpasienter som får behandling som inneholder intravenøst administrerte bisfosfonater. Mange av disse pasientene fikk også kjemoterapi og kortikosteroider. Osteonekrose i kjeven er også rapportert hos osteoporosepasienter som får orale bisfosfonater.

Følgende risikofaktorer bør overveies når et individs risiko for å utvikle osteonekrose i kjeven skal vurderes:

- bisfosfonatets potens (høyest for zoledronsyre), administrasjonsmåte (se over) og kumulativ dose
- kreft, kjemoterapi, strålebehandling, kortikosteroider, angiogenesehemmere, røyking
- tidligere tannsykdom, dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, invasiv tannbehandling og dårlig tilpassede tannproteser.

Tannundersøkelse med egnet forebyggende tannbehandling bør vurderes før behandling med bisfosfonater hos pasienter med dårlig tannhelse.

Dersom det er mulig, bør disse pasientene unngå invasiv tannbehandling mens de behandles med bisfosfonater. Tannkirurgi kan forverre situasjonen hos pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven mens de behandles med bisfosfonater. Det er ikke kjent om pasienter med behov for tannoperasjon får redusert risiko for osteonekrose i kjeven, dersom de avslutter behandlingen med bisfosfonater. Behandlingsplanen til hver enkelt pasient bør følge den behandlende legens kliniske vurdering, som er basert på individuell nytte/risiko.

Under bisfosfonatbehandling bør alle pasienter oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, undersøke tennene regelmessig hos en tannlege og å rapportere alle symptomer fra munnen, for eksempel tannløsning, smerter eller opphovning.

Osteonekrose i ytre øregang

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer slik som smerte eller væske fra øret eller kroniske infeksjoner i øret.

Muskel-/skjelettsmerter

Bein-, ledd- og/eller muskelsmerter er rapportert hos pasienter som tar bisfosfonater. Erfaring etter markedsføring viser at disse symptomene sjelden er alvorlige og/eller fører til redusert arbeidsevne (se pkt. 4.8). Tiden før symptomene inntreffer, varierer fra en dag til flere måneder etter oppstart av behandlingen. Symptomene forsvant hos de fleste pasientene etter seponering. En undergruppe fikk tilbakefall ved nytt inntak av samme preparat eller et annet bisfosfonat.

Atypiske frakturer i lårbeinet

Atypiske subtrokantære frakturer og diafysefrakturer i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturane kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet, fra rett under trochanter minor til

rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene inntreffer etter lite eller intet forutgående traume. Noen pasienter opplever smerte i lår eller lyske, ofte forbundet med bildediagnostiske kjennetegn på stressfraktur i uker til måneder før de diagnostiseres med fullstendig lårbeinsfraktur. Frakturene er ofte bilaterale, og derfor bør lårbein på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har pådratt seg fraktur i lårbeinsskiftet. Dårlig tilheling av disse frakturene er også rapportert. Seponering av bisfosfonatbehandling bør overveies hos pasienter med mistanke om atypisk fraktur i lårbeinet inntil det foreligger en evaluering av pasienten, basert på individuell vurdering av nytte/risiko.

Pasienten skal oppfordres til å rapportere enhver lår-, hofte- eller lyskesmerte under bisfosfonatbehandling, og alle pasienter med slike symptomer bør evalueres med tanke på ufullstendig lårbeinsfraktur.

Bein- og mineralmetabolisme

Andre årsaker til osteoporose enn østrogenmangel, aldring og bruk av glukokortikoider bør vurderes.

Hypokalsemi må korrigeres før man begynner behandlingen med alendronat (se pkt. 4.3). Andre sykdommer som påvirker mineralmetabolismen (som for eksempel mangel på D-vitamin og hypoparatyreose), bør også behandles effektivt før oppstart med Binosto. Hos pasienter med slike sykdommer bør serumkalsium og symptomer på hypokalsemi følges nøye opp under behandling med Binosto 70 mg.

Fordi alendronat har positiv effekt på økningen av beinmineraler kan det forekomme reduksjoner i serumkalsium og fosfat, spesielt hos pasienter som tar glukokortikoider og som har redusert kalsiumabsorpsjon. Reduksjonene er vanligvis små og asymptomatiske. Det har imidlertid blitt rapportert sjeldne tilfeller av symptomatisk hypokalsemi, som av og til har vært alvorlig og som oftest hos pasienter med disponerende sykdommer (f.eks. hypoparatyreose, mangel på vitamin D og kalsium malabsorpsjon).

Det er spesielt viktig å sikre et tilstrekkelig inntak av D-vitamin og kalsium for pasienter som tar glukokortikoider.

Dette legemidlet inneholder 603 mg natrium per dose. Dette tilsvarer 30 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Binosto er ansett som "natriumrik". Dette må særlig tas i betraktning hos pasienter som går på en saltfattig (natriumfattig) diett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er sannsynlig at mat og drikke (inklusive mineralvann), kalsiumtilskudd, antacida og enkelte perorale legemidler vil hemme absorpsjonen av alendronat hvis de blir tatt samtidig. Derfor må pasientene vente minst 30 minutter etter at de har tatt alendronat før de tar noen andre perorale legemidler (se pkt. 4.2 og 5.2).

Andre klinisk signifikante interaksjoner med legemidler er ikke forventet. Under de kliniske undersøkelsene fikk flere pasienter østrogen (intravaginalt, transdermalt eller peroralt) mens de tok alendronat. Det ble ikke meldt om noen bivirkninger som kunne settes i sammenheng med det samtidige inntaket av dette.

Siden bruk av NSAIDs er forbundet med gastrointestinal irritasjon, må det utvises forsiktighet når de brukes sammen med alendronat.

Selv om det ikke ble utført spesifikke interaksjonsstudier, ble alendronat brukt samtidig med en rekke vanlige legemidler i kliniske studier uten at det ble bevist noen klinisk skadelige interaksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrensede er ingen adekvate data på bruk av alendronat hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet. Alendronat gitt til drektige rotter forårsaket hypokalsemi-relatert dystoksi (se pkt. 5.3). Binosto skal ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ukjent om alendronat/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Binosto bør ikke brukes av kvinner som ammer.

Fertilitet

Bisfosfonater blir tatt opp i beinsubstansen hvor de gradvis frigis over en periode på flere år. Mengden bisfosfonat som tas opp i bein hos voksne, og herav mengden som er tilgjengelig for frigivning tilbake til det store kretsløpet, er direkte relatert til dosen og varigheten av bisfosfonatbruken (se pkt. 5.2). Det foreligger ingen informasjon vedrørende risiko for det menneskelig foster. Det er imidlertid en teoretisk risiko for fosterskade, hovedsakelig på skjelettet, dersom en kvinne blir gravid etter å ha fullført en kur med bisfosfonatbehandling. Påvirkningen av variabler som tid fra opphør av bisfosfonatbehandling til befruktning, det særskilt brukte bisfosfonatet og adimistrasjonsmåten (intravanøs versus oral) på risikoen, har ikke blitt undersøkt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Binosto har ingen eller ubetydelig direkte påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene kan oppleve enkelte bivirkninger (f.eks. tåkesyn, svimmelhet og sterke skjelett-, muskel- eller leddsmarter (se pkt. 4.8)) som kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

I en ettårig studie hos postmenopausale kvinner med osteoporose var de generelle sikkerhetsprofilene tilsvarende for alendronat 70 mg ukentlig (n = 519) og alendronat 10 mg daglig (n = 370).

I to treårige studier med nesten identisk design hos postmenopausale kvinner (alendronat 10 mg: n = 196, placebo: n = 397), hadde alendronat 10 mg og placebo generelle sikkerhetsprofiler som var tilsvarende.

Nedenfor presenteres bivirkninger som ble rapportert av utprøvere som muligens, sannsynligvis eller definitivt legemiddelrelaterte dersom de forekom hos ≥ 1 % i en av behandlingsgruppene i den ettårige studien, eller hos ≥ 1 % av pasientene som ble behandlet med alendronat 10 mg daglig og med større forekomst enn blant pasientene som fikk placebo i de treårige studiene.

	ETTÅRIG STUDIE		TREÅRIGE STUDIER	
	alendronat 70 mg ukentlig (n = 519) %	alendronat 10 mg daglig (n = 370) %	alendronat 10 mg daglig (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
Magesmerter	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsi	2,7	2,2	3,6	3,5
Sure oppstøt	1,9	2,4	2,0	4,3
Kvalme	1,9	2,4	3,6	4,0
Oppblåst mage	1,0	1,4	1,0	0,8
Forstoppelse	0,8	1,6	3,1	1,8
Diaré	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysfagi	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulens	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastritt	0,2	1,1	0,5	1,3
Magesår	0,0	0,1	0,0	0,0
Øsofagussår	0,0	0,0	1,5	0,0

<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>				
Muskel- og skjelettsmerter (bein, muskler eller ledd)	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkrampes	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
Hodepine	0,4	0,3	2,6	1,5

I en ettårig studie av sikkerhet etter markedsføring rapporterte utprøverne sammenheng med Binosto, en peroral bufret alendronatoppløsning, for følgende bivirkninger som forekom hos $\geq 0,5$ % av pasientene:

ETTÅRIG, énarmet observasjonsstudie hos postmenopausale kvinner med osteoporose	
alendronat, peroral bufret oppløsning 70 mg ukentlig (n = 1028) %	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Magesmerter	2,0
Dyspepsi	2,7
Gastroøsofageal reflukssykdom	2,4
Kvalme	2,2
Oppblåst mage	0,6
Gastritt	0,9
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Muskel- og skjelettsmerter (bein, muskler eller ledd)	1,2

Følgende bivirkninger er også rapportert i kliniske studier og/eller ved bruk etter markedsføring av alendronat-tabletter:

	Bivirkninger				
	Svært vanlige ($> 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
Forstyrrelser i immunsystemet				overfølsomhetsreaksjoner, blant annet urtikaria og angioødem	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				symptomatisk hypokalsemi, ofte i forbindelse med predisponerende tilstander [#]	
Nevrologiske sykdommer		hodepine, svimmelhet [§]	dysgeusi [§]		
Øyesykdommer			øyebetennelser (uveitt, skleritt eller episkleritt)		

Sykdommer i øre og labyrint		vertigo [§]			
‡ Gastrointestinale sykdommer		abdominale smerter, dyspepsi, forstoppelse, diaré, flatulens, øsofageale sår *, dysfagi*, oppblåst mage, sure oppstøt	kvalme, oppkast, gastritt, øsofagitt*, øsofageale erosjoner*, melena [§]	øsofageal striktur*, orofaryngeale sår*, øvre gastrointestinale PUBs (perforasjon, sår, blødning) [#]	
Hud- og underhudssykdommer		alopesi [§] , pruritus [§]	utslett, erytem	utslett med lysfølsomhet, alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse ⁺	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	smerter i muskler/ skjelett (ben, muskel eller ledd), som noen ganger er alvorlige ^{#§}	hevelser i ledd [§]		osteonekrose i kjeven ^{#+} , atypiske subtrokantære frakturer og diafysefrakturer i lårbeinet (klasseeffekt for bisfosfonater)	osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		asteni [§] , perifert ødem [§]	forbigående symptomer som ved en akutfase-reaksjon (myalgi, sykdomsfølelse og i sjeldne tilfeller feber), spesielt i forbindelse med behandlingsstart [§]		

[#]Se pkt. 4.4.

[§]Frekvensen i kliniske studier var den samme for legemiddel- og placebogruppen.

*Se pkt. 4.2 og 4.4.

⁺Denne bivirkningen ble identifisert ved hjelp av legemiddelovervåkingssystem etter markedsføring. Frekvensen sjelden ble estimert ut ifra relevante kliniske studier.

‡ Disse bivirkningene ble identifisert med tablettformen, og gjelder ikke nødvendigvis for Binosto, som tas som en bufret peroral oppløsning.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Hypokalsemi, hypofosfatemi og øvre gastrointestinale bivirkninger, som for eksempel urolig mage, halsbrann, øsofagitt, gastritt eller sår, kan være et resultat av peroral overdosering.

Behandling

Ingen spesifikk informasjon om behandling av overdosering med alendronat er tilgjengelig. Melk eller antacida bør gis for å binde alendronat. På grunn av risikoen for øsofageal irritasjon bør ikke brekninger fremkalles, og pasienten bør holde seg helt oppreist.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe:

Midler med effekt på benstruktur og mineralisering, bisfosfonater
ATC-kode: M05B A04

Virkningsmekanisme

Virkestoffet i Binosto 70 mg brusetablett, natriumalendronattri-hydrat, er et bisfosfonat som hemmer osteoklastenes beinresorpsjon uten noen direkte virkning på beindannelsen. Prekliniske studier har vist at alendronats foretrukne lokalisasjon er steder med aktiv resorpsjon. Osteoklastaktiviteten hemmes, men rekruttering eller binding av osteoklastene påvirkes ikke. Bein som dannes under behandling med alendronat, er av vanlig kvalitet.

Øsofageal toksisitet forbundet med alendronatbehandling er en multifaktoriell effekt som hovedsakelig synes å være mediert av lokal irritasjon i øsofagusslimhinnen forårsaket av krystallinske partikler, også kjent som tablettindusert øsofagitt. Gastroøsofageal refluks kan være en medvirkende faktor, da bruk av antacida er en av hovedbehandlingene ved alendronatrelatert øsofagitt. Binosto 70 mg brusetablett gitt som en bufret oppløsning, ble utviklet for å oppnå fullstendig oppløsning av alendronat i en drikkbar oppløsning med høy pH og syrenøytraliserende evne. Dette for å begrense kontakt mellom alendronatpartikler og slimhinnen og hindre forekomst av sterk magesyre i magesekken, noe som minsker skaderisikoen ved øsofageal refluks og dermed øker toleransen.

Behandling av postmenopausal osteoporose

Osteoporose er definert som BMD i rygg eller hofte på 2,5 SD under gjennomsnittsverdien til en normal ung populasjon, eller som et tidligere brudd uavhengig av BMD.

Den terapeutiske ekvivalensen til alendronat 70 mg tablett en gang ukentlig (n = 519) og alendronat 10 mg daglig (n = 370) ble vist i en ettårig multisenterstudie hos postmenopausale kvinner med osteoporose.

Den gjennomsnittlige økningen i lumbal BMD etter ett år var 5,1 % (95 % KI: 4,8, 5,4 %) i gruppen som tok 70 mg en gang i uken, og 5,4 % (95 % KI: 5,0, 5,8 %) i gruppen som tok 10 mg daglig. Den gjennomsnittlige økningen i BMD i gruppen som tok 70 mg en gang i uken og gruppen som tok 10 mg daglig, var i lårhalsen henholdsvis 2,3 % og 2,9 % og i hele hoften henholdsvis 2,9 % og 3,1 %. De to behandlingsgruppene var også like med henblikk på økningen i BMD andre steder i skjelettet.

Virkningen av alendronat på beinmassen og bruddforekomster hos postmenopausale kvinner, ble undersøkt i to identiske tidlige effektstudier (n = 994) samt i FIT-studien (Fracture Intervention Trial) (FIT: n = 6459).

I de tidlige effektstudiene var økningen av den gjennomsnittlige beinmineraltettheten (BMD) med alendronat 10 mg daglig i forhold til placebo etter tre år på 8,8 %, 5,9 % og 7,8 % i henholdsvis ryggstøyle, lårhals og trokanter. Total BMD økte også betydelig. Andelen pasienter behandlet med alendronat og som opplevde ett eller flere virvelbrudd, ble redusert med 48 % sammenlignet med de som ble behandlet med placebo (alendronat 3,2 % vs. placebo 6,2 %). I den toårige forlengelsen av disse studiene fortsatte BMD i ryggstøyle og trokanter å øke, og BMD i lårhalsen og total BMD ble opprettholdt.

FIT-studien besto av to placebokontrollerte studier der alendronat ble brukt daglig (5 mg daglig i to år og 10 mg daglig i enten ett eller to tilleggsår):

- FIT 1: En treårig studie hos 2027 pasienter som hadde hatt minst ett virvelbrudd (kompresjonsfraktur) før studiestart. I denne studien reduserte alendronat en gang daglig forekomsten av ≥ 1 nye virvelbrudd med 47 % (alendronat 7,9 % vs. placebo 15,0 %). I tillegg ble det funnet en statistisk signifikant reduksjon i forekomsten av hoftebrudd (1,1 % vs. 2,2 %, en reduksjon på 51 %).
- FIT 2: En fireårig studie hos 4432 pasienter med lav beinmasse, men uten virvelbrudd før studiestart. I denne studien så man en signifikant forskjell i analysen av subgruppen kvinner med osteoporose (37 % av den totale populasjonen som svarer til ovennevnte definisjon av osteoporose) med hensyn til forekomsten av ≥ 1 nye virvelbrudd (2,9 % vs. 5,8 %, en reduksjon på 50 %) og forekomsten av hoftebrudd (alendronat 1,0 % vs. placebo 2,2 %, en reduksjon på 56 %).

Klinisk effekt og sikkerhet av Binosto 70 mg brusetablett til oral oppløsning

BC-118-07: En klinisk studie med Binosto 70 mg brusetablett hos 12 friske kvinnelige forsøkspersoner. Denne kliniske studien evaluerte magetømming og pH-verdi i magesekken etter administrasjon av en konvensjonell tablett og Binosto 70 mg brusetablett med høy bufferkapasitet. Den bufrede oppløsningen har potensial til å bedre gastrisk toleranse. Begge de undersøkte formuleringene ga rask tømming av øsofagus, og det var ingen statistisk signifikant eller fysiologisk relevant forskjell i magetømmingstiden. Slimhinneeksponering av alendronat ved pH < 3 har en irriterende effekt på gastro-øsofagealt vev. Inntak av en konvensjonell tablett medførte forekomst av alendronat i magesekken ved pH < 3 i løpet av noen minutter. Etter dosering med Binosto 70 mg brusetablett økte gastrisk pH til ca. 5 og forble på et platå i 30 minutter før den falt gradvis. Tiden før gastrisk pH falt til < 3 etter inntak av legemidlene var signifikant lengre med brusetabletten sammenlignet med den konvensjonelle tabletten. Derfor minimerer Binosto 70 mg brusetablett muligheten for eksponering av øsofagus (ved eventuell refluks) og magesekken for surgjort alendronat.

Studie av sikkerhet etter markedsføring

En prospektiv, énarmet, ikke-intervensjonsstudie av sikkerhet (GastroPASS) ble gjennomført hos postmenopausale kvinner (n = 1084) behandlet med Binosto, som ble fulgt i vanlig klinisk praksis i 12 måneder (± 3 måneder). Kumulativ forekomst av alle relaterte bivirkninger i øvre GI var 9,6 % (8,0 % mild, 1,5 % moderat, 0,2 % alvorlig intensitet). Det har ikke vært rapporter om øsofagitt, øsofageale eller ventrikkelsår eller duodenitt, eller perforasjon, blødninger eller stenose i øvre GI. Ingen alvorlige bivirkninger relatert til Binosto ble observert i løpet av studien. Gjennomsnittlig tid på Binosto var 12,8 måneder. Gjennomsnittlig samlet compliance basert på antall glemte tabletter var 94,8.

Laboratorieverdier

I kliniske studier ble asymptomatiske, milde og forbigående reduksjoner i serumkalsium og fosfat observert hos henholdsvis 18 % og 10 % av pasientene som tok alendronat 10 mg daglig, mot ca. 12 % og 3 % av de som tok placebo.

Forekomsten av reduksjoner i serumkalsium til $< 8,0$ mg/dl ($2,0$ mmol/l) og serumfosfat til $\leq 2,0$ mg/dl ($0,65$ mmol/l) var imidlertid lik i de to behandlingsgruppene.

Pediatrisk populasjon

Bruk av natriumalendronat er undersøkt hos et lite antall pasienter under 18 år med osteogenesis imperfecta. Resultatene er utilstrekkelige til å støtte bruk av natriumalendronat hos pediatriske pasienter med osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

I forhold til en intravenøs referansedose var den gjennomsnittlige perorale biotilgjengeligheten av alendronat tabletter for kvinner 0,64 % for doser fra 5 til 70 mg når legemidlet ble administrert etter en natts faste og to timer før en standardisert frokost. Biotilgjengeligheten ble redusert til 0,46 % og 0,39 % når alendronat ble administrert en time eller en halvtime før en standardisert frokost.

Biotilgjengeligheten av Binosto 70 mg brusetabletter er ekvivalent med alendronat tabletter, men den intraindividuelle variasjonen i eliminasjon (og derfor også i absorpsjon) er mindre for brusetablettene (CV 32,0 vs. 42,1 % kumulativ eliminasjon de første 48 timene, CV 37,5 vs. 45,6 % maksimal eliminasjonshastighet).

I osteoporosestudier var alendronat effektiv ved administrasjon minst 30 minutter før dagens første inntak av mat eller drikke.

Biotilgjengeligheten var minimal når alendronat ble administrert enten samtidig med eller opptil to timer etter en standardisert frokost. Administrasjon av alendronat samtidig med inntak av kaffe eller appelsinjuice reduserte biotilgjengeligheten med ca. 60 %.

Hos friske forsøkspersoner førte ikke peroral prednison (20 mg tre ganger daglig i fem dager) til endring i peroral biotilgjengelighet av alendronat av klinisk betydning (en gjennomsnittlig økning fra 20 % til 44 %).

Distribusjon

Studier på rotter viser at alendronat distribueres forbigående til bløtvev etter 1 mg/kg intravenøs administrasjon, men blir deretter raskt redistribuert til bein eller utskilt i urinen. Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet i steady-state, utenom bein, er minst 28 liter for mennesker. Konsentrasjoner av legemidlet i plasma etter terapeutiske perorale doser er for lave for analytisk påvisning (< 5 ng/ml). Plasmaproteinbinding hos mennesker er ca. 78 %.

Biotransformasjon

Det er ikke vist at alendronat metaboliseres hos dyr eller mennesker.

Eliminasjon

Etter en enkelt intravenøs dose av ^{14}C alendronat ble ca. 50 % av radioaktiviteten utskilt i urinen innen 72 timer, og lite eller ingen radioaktivitet ble gjenfunnet i fæces.

Etter en enkelt 10 mg intravenøs dose var renal clearance av alendronat 71 ml/minutt, og systemisk clearance oversteg ikke 200 ml/minutt.

Plasmakonsentrasjoner falt med mer enn 95 % innen seks timer etter intravenøs administrasjon.

Terminal halveringstid hos mennesker er anslått til å være mer enn ti år, noe som reflekterer frigjøring av alendronat fra skjelettet. Alendronat blir ikke utskilt gjennom transportsystemene for syre og base i nyrene hos rotter, og dermed regner man ikke med at det påvirker utskillelsen av andre legemidler i disse systemene hos mennesker.

Nedsatt nyrefunksjon

Prekliniske studier viser at legemiddel som ikke avleires i bein, raskt utskilles i urinen. Det ble ikke funnet bevis på metning av beinopptaket etter kronisk dosering med kumulative intravenøse doser opptil 35 mg/kg hos dyr. Selv om ingen klinisk informasjon er tilgjengelig, er det sannsynlig, slik som

hos dyr, at eliminasjonen av alendronat via nyrene vil bli redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Derfor kan det forventes større akkumulering av alendronat i bein hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Studier på rotter har vist at behandling med alendronat under drektighet var forbundet med dystoki, som var relatert til hypokalsemi, hos hunner under fødselen.

I studier hvor rotter har gitt høye doser ble det sett en økt forekomst av ufullstendig ossifikasjon hos fostre. Relevansen i forhold til mennesker er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumdihydrogensitrat

Sitronsyre, vannfri

Natriumhydrogenkarbonat

Natriumkarbonat, vannfritt

Jordbærsmak [maltodekstrin (mais), akasiegummi, propylenglykol (E1520), naturlige smaksstoffer]

Acesulfamkalium

Sukralose

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Brusetablettene leveres i remser av sammensatt folie (papir/polyetylen/aluminium/Zn-ionomer) med 2 brusetabletter pakket som individuelle enheter per remse.

Pakningsstørrelser med 4, 12 eller 24 brusetabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Etter oppløsning av brusetabletten er oppløsningen klar eller litt grumsete.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharmaprim AB
Svärdvägen 3B
182 33 Danderyd
Sverige
Tlf.: +468355933
info@pharmaprim.com

8. MARKEDSFÖRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12601

9. DATO FOR FÖRSTE MARKEDSFÖRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09.05.2019

Dato for siste fornyelse: 20.02.2020

10. OPPDATERINGSDATO

15.06.2021