

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Binosto 70 mg brustabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En brustablett innehåller natriumalendronattrihydrat som motsvarar 70 mg alendronsyra.

Hjälpämne med känd effekt: Den totala mängden natrium från både den aktiva substansen och hjälpämnena i varje brustablett är 603 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Brustablett.

Vit till gulaktig vit rund brustablett, 25 mm, diameter, platt och med fasade sidor. Efter upplösning av en brustablett har lösningen ett pH på 4,8 – 5,4.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Binosto är avsett för vuxna för behandling av postmenopausal osteoporos. Det minskar risken för kot- och höftfrakturer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos är en 70 mg brustablett en gång i veckan.

Om patienterna glömmer att ta en dos av Binosto 70 mg brustablett skall de instrueras att ta en brustablett morgonen efter att de kommit ihåg.

De skall inte ta två brustabletter samma dag, utan återgå till att ta en brustablett en gång per vecka på den veckodag de ursprungligen valt.

Den optimala behandlingsperioden med bisfosfonat mot osteoporos är inte fastställd. Behovet av fortsatt behandling bör utvärderas kontinuerligt baserat på en individuell nytta-risk bedömning för varje patient, i synnerhet efter en behandlingstid på 5 år eller mer.

Äldre

I kliniska studier sågs ingen åldersrelaterad skillnad avseende effekt -eller säkerhetsprofil för alendronat. Därför är ingen dosjustering nödvändig hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med kreatininclearance över 35 ml/min. Alendronat rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion där kreatininclearance är under 35 ml/min, eftersom erfarenhet saknas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Binosto för barn under 18 års ålder har inte fastställts. Detta läkemedel ska inte användas av barn under 18 års ålder. Tillgänglig information om alendronsyra hos pediatrisk population beskrivs i avsnitt 5.1.

Administreringssätt

För att uppnå tillfredsställande absorption av alendronat:

Binosto 70 mg skall tas minst 30 minuter före dagens första måltid, dryck eller andra läkemedel och endast tillsammans med vanligt vatten. Andra drycker (inklusive mineralvatten), mat och vissa läkemedel reducerar troligen absorptionen av alendronat (se avsnitt 4.5).

För att underlätta transport till magsäcken och därmed reducera risken för irritation/biverkningar lokalt och i esofagus (se avsnitt 4.4):

- Binosto 70 mg ska endast tas efter att man stigit upp på morgonen, upplöst i ett halvt glas vanligt vatten (minst 120 ml). Upplösning av tabletten i vatten ger en buffrad lösning med pH 4,8–5,4. Den buffrade lösningen skall drickas så snart brusandet upphört och brustabletten är fullständig upplöst och givit en klar till lätt grumlig buffrad lösning. Därefter drickes minst 30 ml (ett sjättedels glas) vanligt vatten. Ytterligare vanligt vatten kan gärna drickas.
- **Patienterna skall inte svälja brustabletten, inte tugga eller låta brustabletten smälta i munhålan på grund av risken för orofaryngeal irritation (se avsnitten 4.4 och 4.8).**
- Om tabletten inte löses upp fullständigt, kan man röra om den buffrade lösningen tills den blir klar till något grumlig.
- Patienterna skall inte ligga ner inom 30 minuter efter att de druckit den orala lösningen och fram till efter dagens första mål.
- Binosto 70 mg skall inte tas vid sänggåendet eller på morgonen före uppstigandet.
- Binosto 70 mg kan ges till patienter som inte kan eller vill svälja tabletter.

Patienten bör ges extra tillskott av kalcium och D-vitamin, om kostintaget är otillräckligt (se avsnitt 4.4).

Binosto 70 mg har inte undersökts vid behandling av kortikosteroidinducerad osteoporos.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot alendronat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Esofagusförändringar och andra faktorer som fördröjer esofagustömning, såsom striktur eller akalasi.
- Oförmåga att stå eller sitta upprätt i minst 30 minuter.
- Hypokalcemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Biverkningar i den övre gastrointestinala kanalen

Alendronat kan orsaka lokal irritation i slemhinnan i övre delen av gastrointestinalkanalen. Eftersom det finns risk för försämring av den underliggande sjukdomen, ska försiktighet iaktas när alendronat ges till patienter med aktiva problem i övre gastrointestinalkanalen, såsom dysfagi, esofagussjukdom, gastrit, duodenit, sår eller vid nyligen genomgången (det senaste året) allvarlig gastrointestinal sjukdom såsom magsår eller aktiv gastrointestinal blödning eller kirurgiska ingrepp i övre gastrointestinalkanalen andra än pyloroplastik (se avsnitt 4.3). Vid förskrivning till patienter med känd Barretts esofagus bör förskrivare väga risk/nytta-balansen med alendronat för varje enskild patient.

Esofagusbiverkningar (i vissa fall allvarliga och där sjukhusvård krävs) såsom esofagit, esofaguserosion och esofagussår, i sällsynta fall följt av esofagusstriktur har rapporterats hos patienter

under behandling med alendronat. Läkare bör därför vara uppmärksamma på varje tecken eller symtom på eventuell esofagusreaktion. Patienterna bör instrueras att avsluta alendronatbehandlingen och uppsöka läkare om de utvecklar symtom på esofagusirritation såsom dysfagi, sväljningssmärta, retrosternal smärta samt nytillkommen eller förvärrad halsbränna (se avsnitt 4.8).

Risken för svåra esofagusbiverkningar tycks vara större hos patienter som inte tar alendronat på rätt sätt och/eller fortsätter att ta alendronat efter att de fått symtom som tyder på esofagusirritation. Det är mycket viktigt att fullständiga doseringsinstruktioner ges till och förstås av patienten (se avsnitt 4.2). Patienterna bör informeras om att risken för esofagusproblem kan öka om instruktionerna inte följs.

Trots att ingen ökad risk har observerats i omfattande kliniska studier med alendronat, har det, efter godkännandet, rapporterats om sällsynta fall av ventrikel- och duodenalsår, varav några svåra och med komplikationer (se avsnitt 4.8).

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken, vanligtvis i samband med tandutdragning och/eller lokal infektion (inklusive osteomyelit), har rapporterats hos cancerpatienter som får behandling med bisfosfonater, framförallt intravenöst. Flera av dessa patienter behandlades även med cytostatika och kortikosteroider. Osteonekros i käken har också rapporterats hos patienter med osteoporos som behandlats med bisfosfonater oralt.

Följande riskfaktorer bör beaktas vid bedömning av en individs risk att utveckla osteonekros i käken:

- potensen av bisfosfonaten (högst för zoledronsyra), administreringsväg (se ovan) och kumulativ dos
- cancer, cytostatikabehandling, strålbehandling, kortikosteroider, angiogeneshämmare, rökning
- tidigare tandsjukdomar, dålig munhygien, parodontal sjukdom, invasiva tandingrepp och dåligt anpassad tandprotes.

En tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård bör övervägas innan behandling med bisfosfonater påbörjas hos patienter med dålig tandstatus.

Under behandlingen bör dessa patienter, om möjligt, undvika invasiv tandvård. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under tiden de behandlas med bisfosfonater kan tillståndet exacerberas av tandkirurgi. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga tillgängliga data som ger indikation om avbruten behandling med bisfosfonater minskar risken för osteonekros i käken. Klinisk värdering av behandlande läkare ska styra behandlingsplanen för varje patient grundat på risk-/nyttabedömning för varje enskild patient.

Vid bisfosfonatbehandling bör alla patienter uppmuntras att upprätthålla en god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och rapportera eventuella orala symtom som dental rörlighet, smärta eller svullnad.

Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

Muskuloskeletal smärta

Ben-, led- och muskelsmärter har rapporterats hos patienter som tar bisfosfonater. Enligt erfarenheter efter marknadsföring har dessa symtom sällan varit allvarliga och/eller hämmat det dagliga livet (se 4.8). Tiden fram till symtomen uppstod varierade från en dag till flera månader efter påbörjad behandling. Efter avbruten behandling lindrades symtomen hos de flesta patienterna. Hos vissa patienter återkom symtomen då samma läkemedel eller annan bisfosfonat sattes in igen.

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och vissa patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenad med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och ådragit sig en fraktur i femurskäftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonat-behandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på individuell nytta-risk-bedömning. Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

Nedsatt njurfunktion

Alendronat rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion där kreatininclearance är lägre än 35 ml/min (se avsnitt 4.2).

Metabolism av ben och mineral

Andra orsaker till osteoporos än östrogenbrist och åldrande eller behandling med glukokortikoider bör beaktas.

Hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med alendronat inleds (se avsnitt 4.3). Andra störningar i mineralmetabolismen (såsom D-vitaminbrist och hypoparatyreoidism) bör också behandlas effektivt innan behandling påbörjas. Hos patienter med dessa tillstånd bör serum kalcium och symtom på hypokalcemi kontrolleras under behandling med Binosto.

På grund av den positiva effekten av alendronat på ökningen av benmineraliseringen, kan minskningar av S-kalcium och S-fosfat uppträda, särskilt hos patienter som använder kortikosteroider och hos vilka kalciumabsorptionen kan vara nedsatt. Dessa är vanligtvis små och asymtomatiska. Dock har det i sällsynta fall rapporterats om symtomatisk hypokalcemi, som tillfälligtvis har varit allvarlig och ofta uppträtt hos patienter med predisponerade tillstånd (t ex hypoparatyreoidism, vitamin D-brist och vid kalciummalabsorption).

Det är därför extra viktigt att se till att patienter som använder kortikosteroider har ett tillräckligt intag av kalcium och D-vitamin.

Detta läkemedel innehåller 603 mg natrium per dos, motsvarande 30 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna). Detta bör tas i beaktande hos patienter som står på saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vid samtidigt intag är det troligt att mat och dryck (inklusive mineralvatten), kalciumtillägg, antacida och vissa perorala läkemedel kommer att påverka absorptionen av alendronat. Därför måste patienterna vänta minst 30 minuter efter intag av alendronat innan de tar något annat peroralt läkemedel (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Inga andra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner förväntas. Ett antal patienter i kliniska studier fick östrogen (intravaginalt, transdermalt eller peroralt) samtidigt med alendronat. Inga biverkningar kunde relateras till kombinationsbehandlingen.

Eftersom NSAID-användning associeras med gastrointestinal irritation, bör försiktighet iakttas vid samtidig användning med alendronat.

Specifika interaktionsstudier har inte utförts, men alendronat användes i kliniska studier samtidigt med ett antal andra vanligt förekommande receptbelagda läkemedel utan belägg för kliniskt ogynnsamma interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller en begränsade mängd data från användning av alendronat hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Alendronat givet till dräktiga råttor orsakade hypokalcemirelaterad dystoki (se avsnitt 5.3). Binosto skall inte användas under graviditet.

Amning

Det är okänt om alendronat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Binosto skall inte användas under amning.

Fertilitet

Bisfosfonater inkorporeras i benmatrisen från vilken de gradvis utsöndras över en period av år. Mängden bisfosfonat som inkorporeras i ben hos vuxna och sålunda mängden som finns tillgänglig för utsöndring tillbaka i stora kretsloppet är direkt relaterad till dosen bisfosfonat och varaktigheten av användningen (se avsnitt 5.2). Det finns inga data avseende fetal risk hos människa. Det finns emellertid en teoretisk risk för fosterskador, främst på skelett, om en kvinna blir gravid efter avslutad bisfosfonatbehandling. Riskpåverkan av variabler, såsom tid mellan avslutad bisfosfonatbehandling till befruktning, typ av bisfosfonat som använts samt administreringsväg (intravenös jämfört med oral), har inte studerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Binosto har ingen eller försumbar direkt effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter kan uppleva vissa biverkningar (t.ex. dimsyn, yrsel och svåra ben-, muskel-, eller ledsmärta (se avsnitt 4.8) som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en ettårsstudie på postmenopausala kvinnor med osteoporos var de övergripande säkerhetsprofilerna för alendronat veckotablett 70 mg en gång per vecka (n=519) och alendronat 10 mg/dag (n=370) likvärdiga.

I två näst intill identiskt utformade treårsstudier, med postmenopausala kvinnor (alendronat 10 mg: n=196, placebo: n=397) var de övergripande säkerhetsprofilerna för alendronat 10 mg/dag och placebo likvärdiga.

Biverkningar som rapporterades av proverna som möjligt, troligt eller definitivt relaterade till läkemedlet presenteras nedan om de förekom hos $\geq 1\%$ i någon av behandlingsgrupperna i ettårsstudien eller hos $\geq 1\%$ av patienterna som behandlades med alendronat 10 mg/dag och med en incidens högre än hos patienter som behandlades med placebo i treårsstudierna.

	ETTÅRSSTUDIEN		TREÅRSSTUDIERN	
	alendronat Veckotablett 70 mg (n=519) %	alendronat 10 mg/dag (n=370) %	alendronat 10mg/dag (n=196) %	placebo (n=397) %
Magtarmkanalen				
buksmärta	3,7	3,0	6,6	4,8
dyspepsi	2,7	2,2	3,6	3,5
sura uppstötningar	1,9	2,4	2,0	4,3

illamående	1,9	2,4	3,6	4,0
bukspänning	1,0	1,4	1,0	0,8
förstoppning	0,8	1,6	3,1	1,8
diarré	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
gastrit	0,2	1,1	0,5	1,3
magsår	0,0	1,1	0,0	0,0
esofagussår	0,0	0,0	1,5	0,0
Muskuloskeletala				
muskuloskeletal smärta (ben, muskel eller led)	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkramp	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurologiska				
huvudvärk	0,4	0,3	2,6	1,5

I en ettårig säkerhetsstudie efter godkännande rapporterade utredarna följande biverkningar hos ≥ 0.5 % av patienterna relaterat till Binosto, en buffrad oral alendronat-lösning,

ETTÅRSSTUDIE, enarmad observationsstudie på postmenopausala kvinnor med osteoporos	
alendronat, buffrad oral lösning Veckotablett 70 mg (n=1028) %	
<i>Magtarmkanalen</i>	
buksmärta	2,0
dyspepsi	2,7
gastroesofageal refluxsjukdom	2,4
illamående	2,2
bukspänning	0,6
gastrit	0,9
<i>Muskuloskeletala systemet</i>	
muskuloskeletal smärta (ben, muskel eller led)	1,2

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier med alendronat tabletter och/eller efter godkännande:

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$ inklusive enskilda fall)

	Biverkningar				
	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 - <1/10)	Mindre vanliga (>1/1000 – <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 - <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria och angioödem	
Metabolism och nutrition				symtomatisk hypokalcemi, ofta i samband med predisponerande tillstånd [#]	
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk, yrsel [§]	dysguesi [§]		
Ögon			ögoninflammation (uveit, sklerit eller episklerit)		
Öron och balansorgan		yrsel [§]			
⁺⁺ Magtarmkanalen		buksmärta, dyspepsi, förstoppning, diarré, flatulens, esofagussår*, dysfagi*, bukspänning, sura uppstötningar	illamående, kräkningar, gastrit, esofagit*, esofaguserosioner*, melena	esofagusstriktur*, sår i munhåla/svalg*, övre gastrointestinala PUB (perforation, sår, blödning) [#]	
Hud och subkutan vävnad		alopeci [§] , klåda [§]	hudutslag, erytem	hudutslag med fotosensitivitet, allvarliga hudreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys ⁺	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	muskuloskeletal smärta (ben, muskel eller led) vilken ibland kan vara svår ^{#§}	ledsvullnad [§]		osteonekros i käke, atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning) [#] , osteonekros i käken ^{§+} , stressfrakturer i proximala femurskaftet ^{§+}	osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning)
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället		asteni [§] , perifert ödem	övergående symtom som vid akutfasreaktion (myalgi, allmän sjukdomskänsla och i sällsynta fall feber) vanligtvis i samband med behandlingsstart [§]		

[#]Se avsnitt 4.4

[§]Frekvens i kliniska studier var likvärdig i den aktiva kontrollgruppen respektive placebogruppen

^{*}Se avsnitt 4.2 och 4.4

⁺Denna biverkning har rapporterats vid uppföljning efter marknadsintroduktionen. Frekvensen sällsynt beräknades från relevanta kliniska studier.

⁺⁺Dessa biverkningar har rapporterats för tabletter och är möjligen inte tillämpliga för Binosto 70 mg som tas som en buffrad oral lösning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

Symtom

Hypokalcemi, hypofosfatemi och biverkningar i övre mag-tarmkanalen som t ex uppkörd mage, halsbränna, esofagit, gastrit eller ventrikelsår kan uppkomma vid oral överdosering.

Behandling

Det finns ingen specifik information tillgänglig angående behandling av överdosering med alendronat. Mjölks eller antacida bör ges för att binda alendronat. På grund av risken för esofagusirritation ska kräkning inte framkallas och patienten bör hållas kvar i upprätt ställning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, bisfosfonater.
ATC-kod: M05B A04

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Binosto 70 mg, natriumalendronattrihydrat, är en bisfosfonat som hämmar osteoklasternas benresorption utan någon direkt effekt på benbildning. Prekliniska studier har påvisat preferens för lokalisering av alendronat till ställen där aktiv resorption sker. Osteoklasternas aktivitet hämmas, men bildning och bindning av osteoklasterna påverkas inte. Ben som bildas under behandling med alendronat är av normal kvalitet.

Esofageal toxicitet associerad med alendronatbehandling är en multifaktoriell effekt som till övervägande del orsakas av lokal irritation i esofagusslemhinnan medierad av kristallint tablettmaterial, dvs tablettinducerad esofagit. Gastroesofageal reflux kan vara en samtidig faktor, eftersom behandling med syrasekretionshämmare är en vanlig behandling vid alendronat-associerad esofagit. Binosto 70 mg brustablett, administrerad som en buffrad lösning, är utvecklad för att fullständigt lösa upp alendronat till en drickbar lösning med högt pH och syraneutraliserande förmåga för att minimera kontakten mellan alendronatpartiklar och slemhinna och förhindrar förekomst av stark magsyra i magsäcken, vilket minskar skadepotentialen vid esofageal reflux och förbättrar därmed toleransen

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av postmenopausal osteoporos

Osteoporos definieras som bentäthet vid höft eller ryggrad 2,5 standardavvikelseenheter (SD) under medelvärdet för en normal ung population eller en tidigare lågenergifraktur oberoende av bentäthet.

Den terapeutiska ekvivalensen av alendronat 70 mg givet en gång per vecka (n = 519) och alendronat 10 mg dagligen (n = 370) undersöktes i en ettårig multicenterstudie hos postmenopausala kvinnor med osteoporos.

Medelökningen från basvärdet av bentäthet i ländryggraden efter ett år var 5,1% (95% konfidensintervall: 4,8, 5,4%) i gruppen som fick 70 mg en gång i veckan och 5,4% (95%

konfidensintervall: 5,0, 5,8%) i gruppen som fick 10 mg dagligen. Den genomsnittliga ökningen i bentäthet i gruppen som fick 70 mg en gång i veckan respektive gruppen 10 mg dagligen var 2,3% och 2,9% vid lårbenshalsen samt 2,9% och 3,1% i hela höftbenet. De två behandlingsgrupperna var också likartade med avseende på ökad bentäthet i andra delar av skelettet.

Effekterna av alendronat på bentäthet och frakturincidens hos postmenopausala kvinnor undersöktes i två initiala effektstudier med identisk utformning (n=994), likväl som i Fracture Intervention Trial (FIT: n=6459).

Ökningen av bentätheten med alendronat 10 mg dagligen jämfört med placebo i de initiala effektstudierna var efter tre år 8,8%, 5,9% och 7,8% i ryggrad, lårbenshals respektive trochanter. Total bentäthet i kroppen ökade också signifikant. Hos de patienter som behandlades med alendronat minskade andelen patienter som fick en eller flera kotfrakturer med 48% (alendronat 3,2% jämfört med placebo 6,2%). I den tvååriga förlängningen av dessa studier fortsatte bentätheten i ryggrad och trochanter att öka, och dessutom kvarstod bentätheten i lårbenshalsen och hela kroppen

FIT omfattade två placebokontrollerade studier där alendronat gavs dagligen (5 mg dagligen i två år och 10 mg dagligen i ytterligare ett eller två år).

- FIT 1: En treårsstudie med 2 027 patienter vilka hade minst en kot(kompressions)fraktur före studiens start. I den här studien reducerade alendronat dagligen incidensen av ≥ 1 ny kotfraktur med 47% (alendronat 7,9% jämfört med placebo 15,0%). Dessutom konstaterades en statistiskt signifikant reduktion av incidensen höftfrakturer (1,1% jämfört med 2,2%, en reduktion med 51%).
- FIT 2: En fyraårsstudie med 4 432 patienter vilka hade låg benmassa men inte haft någon kotfraktur vid studiens start. I den här studien sågs en signifikant skillnad vid en subgruppsanalys av osteoporotiska kvinnor (37% av den globala populationen som uppfyllde den ovan givna definitionen av osteoporos) i incidensen ≥ 1 kotfraktur (2,9% jämfört med 5,8%, en reduktion med 50%) och i incidensen höftfrakturer (alendronat 1,0% jämfört med placebo 2,2%, en reduktion med 56%).

Klinisk effekt av Binosto 70 mg brustablett som oral lösning

BC-118-07: En klinisk studie med Binosto 70 mg utförd hos 12 friska kvinnliga individer. Denna kliniska studie utvärderade gastrisk tömning och gastrisk pH efter administrering av en konventionell tablett och Binosto 70 mg brustablett med hög buffrade kapacitet. Buffertlösningen har potential att förbättra gastrisk tolerans. Båda de studerade formuleringarna passerade snabbt esofagus och det var inga statistiskt signifikanta eller fysiologiskt relevanta skillnader i gastrisk tömningstid. Mukosal exponering för alendronat vid ett pH under 3 har irriterande verkan på gastro-esofageal vävnad. Intag av en konventionell tablett resulterade i att alendronat var närvarande i magsäcken vid ett pH under 3 inom några minuter. Efter dosering med Binosto 70 mg ökade gastrisk pH i allmänhet till ca 5 och förblev vid denna nivå i 30 minuter, varefter pH gradvis minskade. Den tid det tog för gastriskt pH att nå under 3 efter intag av läkemedlen var signifikant längre med brustabletterna jämfört med den konventionella tabletten.

Således minimerar Binosto 70 mg möjligheten att esofagus (vid reflux) och magsäcken exponeras för surgörande alendronat.

Säkerhetsstudie efter godkännande

En prospektiv, icke-interventionell, enarmad säkerhetsstudie (GastroPASS) genomfördes hos postmenopausala kvinnor (n=1084) behandlade med Binosto, vilka följdes under 12 månader (± 3 månader) vid kliniska rutinkontroller. Kumulativ incidens av alla relaterade övre gastrointestinala biverkningar var 9,6% (varav 8,0 % lindriga, 1,5 % måttliga och 0,2 % var av allvarlig intensitet). Det har inte rapporterats om esofagit, esofagussår eller magsår och duodenit inte heller om övre gastrointestinal perforation, blödning eller stenosis. Inga allvarliga biverkningar kopplade till Binosto observerades under studien. Den genomsnittliga behandlingstiden med Binosto var 12,8 månader. Genomsnittlig följsamhet, baserat på glömda tabletter, var 94,8.

Laboratorievärden:

I kliniska studier sågs asymtomatiska, lätta och övergående sänkningar av S-kalcium och S-fosfat hos cirka 18 respektive 10% av patienterna som tog alendronat 10 mg/dag jämfört med 12 respektive 3% av dem som tog placebo.

Dock var incidensen av minskningar i S-kalcium till $<2,0$ mmol/l och S-fosfat till $<0,65$ mmol/l likvärdiga i de båda grupperna.

Pediatrisk population:

Alendronat har studerats i ett litet antal patienter under 18 år med osteogenesis imperfecta. Resultaten är otillräckliga för att stödja användning av alendronat hos barn med osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Jämfört med en intravenös referensdos var den orala medelbiotillgängligheten för alendronat hos kvinnor 0,64% vid doser från 5 till 70 mg givna efter en natts fasta och två timmar före en standardiserad frukost. Biotillgängligheten minskade till uppskattade 0,46% och 0,39% när alendronat gavs en timme eller en halvtimme före en standardiserad frukost.

Biotillgängligheten för Binosto 70 Brustablett mg är ekvivalent med alendronat tabletter, men den individuella variationen i eliminering (och således även i absorption) är mindre för Brustabletterna (CV 32,0 jämfört med 42,1% kumulativ eliminering under de först 48 timmarna, CV 37,5 jämfört med 45,6 % maximal eliminering).

I osteoporosstudier var alendronat effektivt när det gavs minst 30 minuter före dagens första måltid eller dryck.

Biotillgängligheten var försumbar oavsett om alendronat gavs tillsammans med eller upp till två timmar efter en standardiserad frukost. Samtidig administrering av alendronat och kaffe eller apelsinjuice minskade biotillgängligheten med cirka 60%.

Hos friska försökspersoner gav inte peroralt givet prednison (20 mg tre gånger dagligen i fem dagar) någon kliniskt meningsfull förändring av den perorala biotillgängligheten av alendronat (en medelökning från 20% till 44%).

Distribution

Studier på råttor visar att alendronat initialt distribueras till mjukdelar efter intravenös administrering av 1 mg/kg, men omredistribueras sedan snabbt till skelettet eller utsöndras i urinen. Medelvärde för distributionsvolymen vid steady state, exklusive ben, är minst 28 liter hos människa. Koncentrationer av läkemedel i plasma efter terapeutiska perorala doser är för låga för analytisk detektion (<5 ng/ml). Bindningen till plasmaproteiner hos människa är cirka 78%.

Biotransformation

Det finns inga bevis för att alendronat metaboliseras hos djur eller människa.

Eliminering

Efter en intravenös engångsdos av (^{14}C) alendronat, utsöndrades cirka 50% av radioaktiviteten i urinen inom 72 timmar och ingen eller lite radioaktivitet återfanns i feces. Efter en intravenös engångsdos om 10 mg, var njurclearance av alendronat 71 ml/min och systemisk clearance översteg inte 200 ml/min. Plasmakoncentrationer minskade med mer än 95% inom 6 timmar efter intravenös administrering. Den slutgiltiga halveringstiden hos människa uppskattas överstiga tio år, vilket avspeglar utsöndring av alendronat från skelettet. Alendronat utsöndras inte via syra-bas-transportsystemen i njurarna hos råttor och antas därför inte påverka utsöndringen av andra läkemedel via dessa system hos människa.

Nedsatt njurfunktion

Prekliniska studier visar att läkemedel som inte är lagrat i ben snabbt utsöndras i urinen. Hos djur sågs inga tecken på mättning i upptaget i ben efter en kronisk dosering med kumulativa intravenösa doser

på upp till 35 mg/kg. Även om ingen klinisk information finns tillgänglig så är det troligt att, liksom hos djur, eliminationen av alendronat via njuren kommer att minska hos patienter med nedsatt njurfunktion. Därför kan en något högre ackumulering av alendronat i ben förväntas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse icke-kliniska studier avseende allmäntoxicitet, upprepad dostoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Studier på honrättor har visat att behandling med alendronat under dräktighet förknippades med dystoki under partus vilket relaterades till hypokalcemi.

Studier där rättor gavs höga doser visade en ökad incidens av ofullständig benbildning hos foster. Relevansen för människa är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdihydrogencitrat

Citronsyra, vattenfri

Natriumhydrogenkarbonat

Natriumkarbonat, vattenfri

Jordgubbssmak [maltodextrin (majs), gummi arabicum, propylenglykol (E1520), naturliga smaksgivare]

Acesulfamkalium

Sukralos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brustabletterna är förpackade i strips av sammansatt folie (papper/polyetylen/aluminium/zinkioner) med 2 brustabletter per strip, individuellt förpackade.

Förpackningar med 4, 12 eller 24 brustabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande lokala anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Avia Pharma AB
Box 7688
103 95 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

58621

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2019-07-09/2020-02-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-01