

 29. september 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Binosto, brusetabletter**

**0. D.SP.NR.**

31424

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Binosto

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver brusetablet indeholder 70 mg natriumalendronattrihydrat svarende til 70 mg alendronsyre.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Den samlede mængde natrium fra både det aktive stof og hjælpestofferne i hver brusetablet er 603 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Brusetabletter.

Hvide til råhvide, runde, flade brusetabletter med affasede kanter og en diameter på 25 mm. Efter opløsning har opløsningen en pH‑værdi på 4,8‑5,4.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Binosto er indiceret til behandling af postmenopausal osteoporose hos voksne. Det reducerer risikoen for vertebrale frakturer og hoftefrakturer.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Den anbefalede dosis er én 70 mg brusetablet en gang ugentligt.

Hvis patienterne glemmer at tage en dosis Binosto, bør de instrueres i at tage en brusetablet om morgenen, efter de er kommet i tanker om det.

De skal ikke tage to brusetabletter den samme dag, men vende tilbage til at tage en brusetablet en gang ugentligt på den dag, de oprindeligt valgte.

Den optimale varighed af bisphosphonatbehandling af osteoporose er ikke fastlagt. Behovet for fortsat behandling skal revurderes regelmæssigt, baseret på fordele og mulige risici af Binosto for den enkelte patient, især efter anvendelse i 5 år eller mere.

*Ældre*

Der var ingen aldersrelateret forskel i alendronats virknings- eller sikkerhedsprofil i kliniske studier. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos ældre.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med creatinin clearance >35 ml/min. På grund af manglende erfaring, anbefales alendronat ikke til patienter med nedsat nyrefunktion, hvor creatinin clearance er <35 ml/min.

*Pædiatrisk population*

Binostos sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn under 18 år. De foreliggende data for alendronsyre til den pædiatriske population er beskrevet i pkt. 5.1.

Administration

Oral anvendelse.

*For at opnå tilstrækkelig absorption af alendronat:*

Binosto skal tages med almindeligt postevand mindst 30 minutter før indtagelse af dagens første måltid, drikkevarer eller andre lægemidler. Andre drikkevarer (herunder mineralvand), mad og visse lægemidler reducerer formentlig absorption af alendronat (se pkt. 4.5).

*For at facilitere transporten til mavesækken og dermed mindske risikoen for lokale bivirkninger og esophagusirritation/bivirkninger (se pkt. 4.4):*

* Binosto 70 mg skal tages opløst i et halvt glas postevand (mindst 120 ml), når patienten står op om morgenen. Opløsning af tabletten i vand giver en bufferopløsning med en pH‑værdi på 4,8‑5,4. Bufferopløsningen skal drikkes, når den er holdt op med at bruse og brusetabletten er fuldstændigt opløst og giver en klar til let grumset bufferopløsning. Herefter skal patienten drikke mindst 30 ml (en sjettedel af et glas) postevand, men patienten må gerne drikke mere.
* **Patienten må ikke sluge brusetabletter, der ikke er opløst i vand, og brusetabletten må ikke tygges eller opløses i munden på grund af risiko for oropharyngeal irritation (se pkt 4.4 og 4.8).**
* Hvis tabletten ikke opløses fuldstændigt, kan bufferopløsningen omrøres, indtil den er klar til let grumset.
* Patienten må ikke ligge ned de første 30 minutter efter indtagelsen af den orale opløsning og indtil dagens første måltid er indtaget.
* Binorto må ikke indtages ved sengetid eller før patienten står op.
* Binosto kan gives til patienter, som ikke kan eller vil sluge tabletter.

Patienten bør have supplerende tilskud af kalcium og D‑vitamin, hvis der ikke indtages tilstrækkeligt gennem kosten (se pkt. 4.4).

Binosto er ikke undersøgt til behandling af glukokortikoid‑induceret osteoporose.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Abnormaliteter i esophagus og andre faktorer, der forsinker tømningen af esophagus, f.eks. striktur eller akalasi.
* Manglende evne til at stå eller sidde oprejst i mindst 30 minutter.
* Hypokalcæmi.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Øvre gastrointestinale bivirkninger*

Alendronat kan forårsage lokal irritation af slimhinderne i den øvre del af mave‑tarm­kanalen. På grund af risiko for forværring af den tilgrundliggende sygdom skal der udvises forsigtighed, når alendronat administreres til patienter med aktive, øvre gastrointestinale problemer, som f.eks. dysfagi, esophagussygdom, gastritis, duodenitis, ulcera eller anamnetiske tilfælde (inden for det sidste år) af svær gastrointestinal sygdom, som f.eks. peptisk ulcus, aktiv gastrointestinal blødning eller til patienter, der har fået foretaget kirurgisk indgreb i øvre del af mave‑tarm‑kanalen, ud over pyleroplastik (se pkt. 4.3). Hos patienter med kendt Barretts esophagus bør den ordinerende læge overveje fordele og mulige risici ved alendronat individuelt fra patient til patient.

Der er rapporteret esophageale reaktioner (i nogle tilfælde alvorlige og som krævede hospitalsindlæggelse), som f.eks. esophagitis, esophaguserosioner og esophageale ulcera, i sjældne tilfælde efterfulgt af esophagusstriktur, hos patienter, der fik behandling med alendronat. Læger skal derfor være opmærksomme på alle tegn eller symptomer, der kan indikere en mulig esophageal reaktion, og patienterne skal instrueres i at seponere behandlingen med alendronat og søge læge, hvis de udvikler symptomer på esophageal irritation, som f.eks. dysfagi, synkesmerter, retrosternale smerter, nyopstået eller forværret halsbrand (se pkt. 4.8).

Risikoen for at få alvorlige esophageale bivirkninger synes at være større hos patienter, der ikke tager alendronat som foreskrevet og/eller som fortsætter med at tage alendronat efter at have udviklet symptomer, der tyder på esophageal irritation. Det er meget vigtigt, at patienterne modtager, og forstår, den fulde doseringsinformation (se pkt. 4.2). Patienterne skal informeres om, at hvis disse instruktioner ikke følges, kan risikoen for esophagusproblemer øges.

Selvom der ikke er observeret forøget risiko i omfattende kliniske studier med alendronat tabletter, har der være rapporteret sjældne tilfælde (efter markedsføringen) af ulcus ventriculi og ulcus duodeni, nogle alvorlige og med komplikationer (se pkt. 4.8).

*Osteonekrose af kæben*

Der er rapporteret osteonekrose af kæben, hvilket som regel forekommer i forbindelse med tandudtrækning og/eller lokal infektion (herunder osteomyelitis) hos cancerpatienter, som får et behandlingsregime, der omfatter bisphosphonater primært ved intravenøs administration. Mange af disse patienter modtog også kemoterapi og kortikosteroider. Osteonekrose af kæben har desuden været rapporteret hos patienter med osteoporose, der har været i behandling med oralt administrerede bisphosphonater.

Følgende risikofaktorer bør tages i betragtning, når den enkelte patients risiko for udvikling af osteonekrose af kæben vurderes:

* Styrken af bisphosphonat (højest for zoledronsyre), administrationsvej (se ovenfor) og kumulativ dosis.
* Cancer, kemoterapi, strålebehandling, kortikosteroider, angiogenesehæmmere, rygning.
* Tandsygdom i anamnesen, dårlig mundhygiejne, parodontose, invasive tandindgreb og dårligt tilpassede proteser.

Det bør overvejes at foretage en tandundersøgelse med passende forebyggende tandbehandling før behandling med bisphosphonater hos patienter med dårlig tandstatus.

Disse patienter bør, om muligt, undgå invasive tandindgreb, mens de er i behandling. Hos patienter, der udvikler osteonekrose af kæben, mens de er i behandling med bisphosphonat, kan tandkirurgi forværre tilstanden. Der findes ingen tilgængelige data om, hvorvidt seponering af bisphosphonat hos patienter, der skal have foretaget tandindgreb, reducerer risikoen for osteonekrose af kæben.

Den behandlende læges kliniske vurdering bør være vejledende for den enkelte patients behandlingsplan og være baseret på individuel fordel/risiko vurdering.

Under behandlingen med bisphosphonat bør alle patienter opfordres til at opretholde en god mundhygiejne, gå til regelmæssige tandeftersyn og rapportere alle orale symptomer, som f.eks. dental mobilitet, smerte eller hævelse.

*Osteonekrose af øregangen*

Der er rapporteret osteonekrose af øregangen med bisphosphonater, hovedsageligt i forbindelse med langtidsbehandling. Mulige risikofaktorer for osteonekrose af øregangen omfatter steroider og kemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som f.eks. infektioner eller traumer. Muligheden for osteonekrose af øregangen skal overvejes hos patienter, der får behandling med bisphosphonater, og som udviser øresymptomer, herunder kroniske øreinfektioner.

*Knogle, led og muskelsmerter*

Der er rapporteret smerter i knogler, led og/eller muskler hos patienter, der tager bisphosphonater. Erfaringerne efter markedsføringen viser, at disse symptomer sjældent har været alvorlige og/eller invaliderende (se pkt. 4.8). Tiden indtil symptomerne opstod varierede fra en dag til adskillige måneder efter behandlingsstart. De fleste patienter oplevede symptomlindring efter seponering af behandlingen. Hos en undergruppe vendte symptomerne tilbage ved genoptagelse af behandling med det samme lægemiddel eller et andet bisphosphonat.

*Atypiske femurfrakturer*

Der er rapporteret om atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer ved bisphosphonatbehandling, primært hos patienter i langtidsbehandling af osteoporose. Disse transverse eller korte oblikke frakturer kan forekomme hvor som helst på femur, fra lige under trochanter minor til lige over det suprakondylære svaj. Disse frakturer forekommer efter minimalt eller intet traume, men nogle patienter får lår- eller lyskesmerter, ofte med tilhørende billedmæssige karakteristika af stressfrakturer, uger til måneder før den komplette femurfraktur viser sig. Frakturerne er ofte bilaterale. Derfor bør den kontralaterale femur undersøges hos patienter, som behandles med bisphosphonater, og som har pådraget sig en fraktur af lårbensskaftet. Dårlig heling af disse frakturer er også blevet rapporteret. Det bør overvejes at seponere bisphosphonat hos patienter med mistanke om atypisk femurfraktur, indtil der foreligger en evaluering af patienten, baseret på en individuel benefit/risk-vurdering.

Patienten skal informeres om at rapportere enhver lår-, hofte- eller lyskesmerte under bisphosphonatbehandlingen, og alle patienter, som fremviser disse symptomer, skal evalueres for en ufuldstændig femurfraktur.

*Knogle- og mineralmetabolisme*

Andre årsager til osteoporose end østrogenmangel, aldring eller kortikosteroidbehandling bør overvejes.

Hypokalcæmi skal korrigeres, før behandling med alendronat indledes (se pkt. 4.3).

Andre tilstande, der påvirker mineralmetabolismen (f.eks. D‑vitamin mangel og hypoparathyreodisme), bør også behandles effektivt før behandlingen med Binosto indledes. Hos patienter med disse tilstande bør serumkalcium og symptomer på hypokalcæmi monitoreres under behandling med Binosto.

På grund af alendronats positive effekt på øgning af knoglemineralerne, kan der forekomme fald i serumkalcium og serumphosphat, især hos patienter, som tager glukokortikoider, og hos hvem kalciumabsorptionen kan være nedsat. Disse er sædvanligvis lette og asymptomatiske. Der har dog været sjældne rapporter om symptomatisk hypokalcæmi, som nogle gange har været alvorligt, og som oftest forekom hos patienter med prædisponerende tilstande (f.eks. hypoparathyreodisme, D-vitamin mangel og kalcium malabsorption).

Det er særlig vigtigt at sikre tilstrækkeligt indtag af kalcium og D‑vitamin hos patienter i behandling med glukocortikosteroider.

Dette lægemiddel indeholder 603 mg natrium pr. dosis, svarende til 30 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen. Binosto anses som ”højdosis” i natriumindhold. Dette skal især tages i betragtning hos patienter, der er på en diæt med lavt natriumindhold.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Ved samtidig indtagelse af mad og drikkevarer (herunder mineralvand), kalciumtilskud, antacida og visse oralt administrerede lægemidler, er det sandsynligt, at absorptionen af alendronat påvirkes. Derfor skal patienterne vente mindst 30 minutter efter indtagelse af alendronat, før andre lægemidler indtages oralt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Der forventes ingen andre klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner. Flere patienter i de kliniske studier fik østrogen (intravaginalt, transdermalt eller oralt) samtidig med alendronat. Der sås ingen bivirkninger, der kunne tilskrives den samtidige administration.

Da anvendelse af NSAID er forbundet med gastrointestinal irritation, bør der udvises forsigtighed ved samtidig brug af alendronat.

Selvom der ikke er udført specifikke interaktionsstudier, har alendronat været anvendt i kliniske studier sammen med en lang række almindeligt ordinerede lægemidler, uden der er påvist tegn på kliniske interaktioner.

**4.6 Graviditet og amning**

*Graviditet*

Der er ingen eller tilstrækkelige data fra anvendelse af alendronat til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet. Alendronat administreret til drægtige rotter forårsagede dystoci relateret til hypokalcæmi (se pkt. 5.3). Binosto bør ikke anvendes under graviditet.

*Amning*

Det er ukendt, om alendronat udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Binosto må ikke anvendes under amning.

*Fertilitet*

Bisphosphonater inkorporeres i knoglematrix, hvorfra de gradvist frigives over en årelang periode. Mængden af bisphosphonat, som inkorporeres i knoglerne hos voksne, og dermed den mængde, der er tilgængelig for frigivelse tilbage til det systemiske kredsløb, er direkte relateret til dosis og varighed af bisphosphonatbehandling (se pkt. 5.2). Der foreligger ikke data om føtal risiko hos mennesker. Der er dog en teoretisk risiko for fosterskader, fortrinsvis af knoglemæssig karakter, hvis en kvinde bliver gravid efter afsluttet behandlingsforløb med bisphosphonat. Det er ikke undersøgt, om variabler, såsom tiden fra seponering af behandling med bisphosphonat til undfangelse, den specifikke type bisphosphonat samt samt administrationsvej (intravenøs *versus* oral), har indflydelse på risikoen.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Binosto påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne kan opleve visse bivirkninger (f.eks. sløret syn, svimmelhed og svære knogle-, muskel- eller ledsmerter (se pkt. 4.8), som kan påvirke evnen til at køre bil og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

I et 1‑årigt studie med postmenopausale kvinder med osteoporose svarede den overordnede sikkerhedsprofil for alendronat 70 mg en gang ugentligt (n=519) til sikkerhedsprofilen for alendronat 10 mg dagligt (n=370).

I to næsten identisk tilrettelagte 3‑årige studier med postmenopausale kvinder (alendronat 10 mg: n=196, placebo: n=397) svarede de overordnede sikkerhedsprofiler for alendronat 10 mg dagligt og placebo til hinanden.

Bivirkninger indberettet af investigatorerne som værende muligvis, sandsynligvis eller med sikkerhed lægemiddelrelaterede er vist nedenfor, såfremt de forekom i > 1 % i en af behandlingsgrupperne i 1‑års studiet, eller såfremt de havde en incidens i et af de 3‑årige studier på > 1 % hos patienter i behandling med alendronat 10 mg dagligt og en større incidens end hos patienter, der fik placebo.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **1‑ÅRIGT STUDIE** | **3‑ÅRIGE STUDIER** |
|  | Alendronat1 gang ugentligt 70 mg(n=519)% | Alendronat10 mg dagligt(n=370)% | Alendronat10 mg dagligt(n=196)% | Placebo(n=397)% |
|  |
| *Mave‑tarm‑kanalen* |  |  |  |  |
| Abdominalsmerter | 3,7 | 3,0 | 6,6 | 4,8 |
| Dyspepsi | 2,7 | 2,2 | 3,6 | 3,5 |
| Syreregurgitation | 1,9 | 2,4 | 2,0 | 4,3 |
| Kvalme | 1,9 | 2,4 | 3,6 | 4,0 |
| Abdominal udspiling | 1,0 | 1,4 | 1,0 | 0,8 |
| Obstipation | 0,8 | 1,6 | 3,1 | 1,8 |
| Diarré | 0,6 | 0,5 | 3,1 | 1,8 |
| Dysphagi | 0,4 | 0,5 | 1,0 | 0,0 |
| Flatulens | 0,4 | 1,6 | 2,6 | 0,5 |
| Gastritis | 0,2 | 1,1 | 0,5 | 1,3 |
| Gastrisk ulcus | 0,0 | 1,1 | 0,0 | 0,0 |
| Esophagus ulcus | 0,0 | 0,0 | 1,5 | 0,0 |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |  |  |  |  |
| Muskuloskeletale (knogle, muskel eller led) smerter | 2,9 | 3,2 | 4,1 | 2,5 |
| Muskelkramper | 0,2 | 1,1 | 0,0 | 1,0 |
| *Neurologiske* |
| Hovedpine | 0,4 | 0,3 | 2,6 | 1,5 |

I et 1-årigt sikkerhedsstudie efter markedsføring rapporterede investigatorerne følgende bivirkninger, der forekom hos ≥ 0,5 % af patienterne, forbundet med Binosto, der er en oral alendronat bufferopløsning:

|  |  |
| --- | --- |
|  | **1-ÅRIGT, enkeltarmet, observationsstudie i post-menupausale kvinder med osteoporose.**  |
|  | alendronat, oral bufferopløsning1 gang ugentligt 70 mg(n=1.028)% |
| *Mave-tarm-kanalen* |  |
| Abdominalsmerter | 2,0 |
| Dyspepsi | 2,7 |
| Gastroesophageal reflukssygdom | 2,4 |
| Kvalme | 2,2 |
| Abdominal udspilning | 0,6 |
| Gastritis | 0,9 |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |  |
| Muskuloskeletale (knogle, muskel eller led) smerter | 1,2 |

Følgende bivirkninger er rapporteret med perorale alendronat tabletter under kliniske studier og/eller efter markedsføring:

|  |
| --- |
| **Bivirkninger** |
|  | **Meget almindelig**(≥ 1/10) | **Almindelig**(≥ 1/100 til < 1/10) | **Ikke almindelig**(≥ 1/1.000 til > 1/100) | **Sjælden**(≥ 10.000 til < 1/1.000) | **Meget sjælden**(< 1/10.000) |
| Immunsystemet |  |  |  | overfølsomheds-reaktioner herunder urticaria og angioødem |  |
| Metabolisme og ernæring |  |  |  | symptomatisk hypokalcæmi ofte forbundet med prædisponerende tilstande# |  |
| Nervesystemet |  | hovedpine, svimmelhed§ | dysgeusi§ |  |  |
| Øjne |  |  | øjen-inflammation (uveitis, scleritis episcleritis) |  |  |
| Øre og labyrint |  | vertigo§ |  |  |  |
| ‡Mave-tarm-kanalen |  | abdominal-smerter, dyspepsi, obstipation, diarré, flatulens, esophagus ulcus\*, dysphagi\*, abdominal udspiling, syre-regurgitation | kvalme, opkastning, gastritis, esophagitis\*, esophageale erosioner\* melæna§ | esophagus-striktur\*, oropharyngeal ulceration\*, øvre gastroentestinal PUBs (perforation, ulcera, blødning) # |  |
| Hud og subkutane væv |  | alopeci§, pruritus§ | udslæt, erythem | udslæt med lysfølsomhed, alvorlige hudreaktioner herunder Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse+ |  |
| Knogler, led muskler og bindevæv | muskulo-skeletale (knogle, muskel eller led) smerter, som i nogle tilfælde kan være svære#§ | hævelse af led§ |  | osteonekrose af kæben#+, atypiske subtrokantære og diafyseale femurfrakturer (bisphosphonat klassebivirkning) | osteonekrose af øregangen (bisphosphonat klassebivirkning) |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet |  | asteni§, perifert ødem§  | forbigående symptomer som i et akutfase-respons (myalgi, utilpashed og i sjældnt feber) typisk i forbindelse med initiering af behandling§ |  |  |

*# Se pkt. 4.4*

*§ Hyppighed i kliniske studier var den samme for lægemiddel- og placebogruppen*

*\* Se pkt. 4.2 og 4.4*

*+ Denne bivirkning blev identificeret gennem overvågning efter markedsføring. Hyppigheden "sjælden" blev estimeret på baggrund af relevante kliniske studier*

*‡ Disse bivirkninger blev identificeret med tablet-formuleringen og er muligvis ikke relateret til Binosto, som tages som en oral bufferopløsning.*

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

*Symptomer*

Oral overdosering kan forårsage hypokalcæmi, hypophosphatæmi og øvre gastrointestinale symptomer som f.eks. ubehag i maven, halsbrand, esophagitis, gastritis eller ulcus.

*Behandling*

Der findes ikke specifik information vedrørende behandling af overdosering med alendronat. Der bør gives mælk eller antacida for at binde alendronat. På grund af risiko for irritation af esophagus bør opkastning ikke induceres, og patienten skal forblive oprejst.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: M 05 BA 04. Midler med virkning på knoglestruktur og mineralisering, bisphosphonater.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

*Virkningsmekanisme*

Det aktive stof i Binosto, natriumalendronattrihydrat, er et bisphosphonat, der hæmmer osteoklastisk knogleresorption uden direkte effekt på knogledannelsen.

Prækliniske studier har vist, at alendronat primært lokaliseres til steder med aktiv resorption. Osteoklastaktiviteten hæmmes, men rekruttering eller tilhæftning af osteoklaster påvirkes ikke. Den knoglemasse, der dannes under behandling med alendronat, er af normal kvalitet.

Esophageal toksicitet forbundet med alendronatbehandling er en multifaktoriel virkning, der overvejende fremkommer som lokal irritation af den esophageale slimhinde medieret af krystallinsk tabletmateriale. Dette er også kendt som tabletinduceret esophagitis. Gastroesophageal syrerefluks kan være en ledsagende faktor, da syreblokkerende midler er en af de mest almindelige behandlinger ved esophagitis forbundet med alendronat. Binosto brusetablet administreret som en bufferopløsning er udformet, så alendronat opløses fuldstændigt i en drikbar opløsning med høj pH og med syreneutraliserende evne, så kontakten mellem alendronatpartikler og slimhinden mindskes og tilstedeværelse af stærk mavesyre i mavesækken forebygges, hvilket mindsker skadespotentialet ved esophageal refluks og derved forbedrer tolerancen.

*Behandling af postmenopausal osteoporose*

**Osteoporose defineres som knoglemineraltæthed (BMD) i rygsøjle eller hofte med 2,5 standarddeviationer (SD) under gennemsnitsværdien for en normal yngre population, eller som en tidligere skørhedsfrakturer, uanset BMD.**

Den terapeutiske ækvivalens af alendronat 70 mg 1 gang ugentligt (n=519) og alendronat 10 mg dagligt (n=370) blev påvist i et 1‑årigt multicenterstudie med postmenopausale kvinder med osteoporose.

De gennemsnitlige forøgelser i columna lumbalis BMD fra *baseline* til efter 1 år var 5,1 % (95 % CI: 4,8, 5,4 %) i den gruppe, der fik 70 mg 1 gang ugentligt og 5,4 % (95 % CI: 5,0, 5,8 %) i den gruppe, der fik 10 mg dagligt. De gennemsnitlige BMD‑forøgelser var 2,3 % og 2,9 % i femurhalsen og 2,9 % og 3,1 % i hele hoften i henholdsvis den gruppe, der fik 70 mg 1 gang ugentligt og den gruppe, der fik 10 mg dagligt. De to behandlingsgrupper var også ens med hensyn til BMD‑forøgelse i knoglemassen andre steder.

Alendronats virkning på knoglemasse og frakturincidens hos postmenopausale kvinder er blevet undersøgt i to studier med identisk design (n=994), hvor den initiale effekt blev undersøgt, samt i *Fracture Intervention Trial* (FIT: n=6.459).

I studierne af den initiale effekt sås der efter 3 års behandling med alendronal 10 mg dagligt, at gennemsnitsværdien for knoglemineraltætheden (BMD) var forhøjet med henholdsvis 8,8 %, 5,9 % og 7,8 % i rygsøjlen, femurhalsen og trokanter i gruppen, sammenlignet med placebo. Den samlede BMD i kroppen blev også forøget signifikant. Af de patienter, der blev behandlet med placebo, var der er reduktion på 48 % (alendronat 3,2 % *versus* placebo 6,2 %) hos den del af patienterne, der blev behandlet med alendronat, som havde en eller flere vertebrale frakturer. I den 2‑årige forlængelse af disse studier sås fortsat stigning i BMD i rygsøjlen og trokanter. BMD i femurhalsen og total‑BMD blev opretholdt.

FIT bestod af to placebokontrollerede studier med en daglig dosis alendronat (5 mg dagligt i to år og 10 mg dagligt i yderligere enten et eller to år):

* FIT 1: Et 3-årigt studie med 2.027 patienter som havde mindst en vertebral (kompressions) fraktur ved *baseline*. I dette studie reducerede alendronat 1 gang daglig incidensen af ≥ 1 ny vertebral fraktur med 47 % (alendronat 7,9 % *versus* placebo 15,0 %). Derudover sås en statistisk signifikant reduktion i incidensen af hoftefrakturer (1,1 % *versus* 2,2 %, en reduktion på 51 %).
* FIT 2: Et 4-årigt studie med 4.432 patienter med lav knoglemasse, men uden vertebral fraktur ved *baseline*. I dette studie blev der observeret en signifikant forskel i analysen af undergruppen af osteoporotiske kvinder (37 % af den globale population som havde osteoporose svarende til ovennævnte definition) i incidensen af ≥ 1 vertebral fraktur (2,9 % *versus* 5,8 %, en reduktion på 50 %) og i incidensen af hoftefrakturer (alendronat 1,0 % *versus* placebo 2,2 %, en reduktion på 56 %).

*Klinisk virkning af Binosto brusetabletter til oral opløsning*

BC-118-07: Et klinisk studie med Binosto udført hos 12 raske kvindelige personer. Dette kliniske studie evaluerede gastrisk tømning og gastrisk pH efter administration af en konventionel tablet og Binosto brusetablet med høj bufferkapacitet. Bufferopløsningen har potentiale til at forbedre gastrisk tolerans. Begge de undersøgte formuleringer passerede hurtigt esophagus, og der var ingen statistisk signifikante eller fysiologisk relevante forskelle i gastriske tømningstider.

Slimhindeeksponering for alendronat ved en pH under 3 virker irriterende for gastroesophagealt væv. Indtagelse af en konventionel tablet resulterede i, at alendronat var tilstede i maven ved en pH under 3 inden for få minutter. Efter dosering med Binosto blev gastrisk pH generelt forøget til cirka 5 og forblev på dette niveau i 30 minutter, hvorefter pH gradvist aftog. Den tid det tog den gastriske pH at falde til under 3 efter indtag af lægemidlerne var signifikant længere med brusetabletterne sammenlignet med den konventionelle tablet.

Derfor mindsker Binosto muligheden for eksponering for acidificeret alendronat i esophagus (i tilfælde af refluks) og maven.

*Sikkerhedsstudie efter markedsføring*

Der blev udført et prospektivt, non-interventionelt, enkeltarmet sikkerhedsstudie (GastroPASS) hos postmenopausale kvinder (n=1.084) behandlet med Binosto, som blev fulgt rutinemæssig i klinisk praksis i 12 måneder (± 3 måneder). Den kumulative incidens af alle relaterede bivirkninger i det øvre gastrointestinale system var 9,6 % (8 % let, 1,5 % moderat, 0,2 % svær intensitet). Der er ikke rapporteret om esophagitis, esophagealt eller gastrisk ulcus og duodenitis, og heller ikke om perforation, blødning eller stenose i det øvre gastrointestinale system. Der blev ikke observeret alvorlige bivirkninger forbundet med Binosto under studiet. Den gennemsnitlige behandlingstid med Binosto var 12,8 måneder. Den gennemsnitlige totale compliance baseret på antallet af glemte tabletter var 94,8.

*Laboratoriefund*

I kliniske studier blev asymptomatiske, svage og forbigående fald i serumcalcium og serumphosphat påvist hos henholdsvis cirka 18 % og 10 % af de patienter, der fik alendronat 10 mg/dag *versus* ca. 12 % og 3 % af de patienter, der fik placebo.

Forekomsten af fald i serumcalcium til < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) og i serumphosphat til ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) var dog ens i begge behandlingsgrupper.

*Pædiatrisk population*

Alendronatnatrium er blevet undersøgt hos en lille gruppe patienter under 18 år med osteogenesis imperfecta. Resultaterne er utilstrækkelige til at understøtte anvendelse af alendronatnatrium til pædiatriske patienter med osteogenesis imperfecta.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*

I forhold til en intravenøs referencedosis, var den gennemsnitlige orale biotilgængelighed for alendronat tabletter hos kvinder 0,64 % ved doser fra 5 til 70 mg, når det administreres efter en nats faste og to timer før et standardiseret morgenmåltid. Biotilgængeligheden reduceredes til ca. 0,46 % og 0,39 % når alendronat administreredes en time, eller en halv time, før et standardiseret morgenmåltid.

Biotilgængeligheden af Binosto brusetabletter svarer til biotilgængeligheden for alendronat tabletter, men den intraindividuelle variation i udskillelse (og derfor i absorption) er mindre for brusetabletterne (CV 32,0 *versus* 42,1 % kumulativ udskillelse inden for de første 48 timer, CV 37,5 *versus* 45,6 % maksimal udskillelsesrate).

I osteoporosestudierne var alendronat effektivt, når det blev administreret mindst 30 minutter før dagens første måltid eller indtag af drikkevarer.

Biotilgængeligheden var ubetydelig, hvad enten alendronat blev administreret sammen med eller op til 2 timer efter et standardiseret morgenmåltid. Samtidig administration af alendronat med kaffe eller appelsinjuice reducerede biotilgængeligheden med ca. 60 %.

Hos raske studiepersoner ændrede oral prednisolon (20 mg tre gange dagligt i 5 dage) ikke alendronats orale biotilgængelighed i signifikant grad (gennemsnitlig stigning fra 20‑44 %).

*Fordeling*

Studier med rotter viser, at alendronat forbigående distribueres i blødt væv efter intravenøs administration af 1 mg/kg, men redistribueres herefter hurtigt til knogler eller udskilles i urinen. Det gennemsnitlige steady-state fordelingsvolumen, ikke medregnende knogler, er mindst 28 liter hos mennesker. Plasmakoncentrationen af lægemiddel efter terapeutiske, orale doser er under analysegrænsen (< 5 ng/ml). Proteinbindingen i humant plasma er cirka 78 %.

*Biotransformation*

Der er ikke fundet tegn på, at alendronat metaboliseres hos dyr eller mennesker.

*Elimination*

Efter en enkelt intravenøs dosis med [14C]-alendronat, blev cirka 50 % af radioaktiviteten udskilt i urinen inden for 72 timer og meget lidt eller ingen radioaktivitet blev genfundet i fæces. Efter en enkelt intravenøs dosis på 10 mg var den renale clearance af alendronat 71 ml/minut og den systemiske clearance oversteg ikke 200 ml/min. Plasmakoncentrationen faldt med mere end 95 % inden for 6 timer efter intravenøs administration. Den terminale halveringstid hos mennesker vurderes til at være over 10 år, vurderet på baggrund af frigivelse af alendronat fra knoglerne. Hos rotter udskilles alendronat ikke via nyrernes syre- eller basetransportsystem og hos mennesker forventes det derfor ikke at interferere med andre lægemidlers udskillelse via disse systemer.

*Nedsat nyrefunktion*

Prækliniske studier viser, at det lægemiddel, der ikke er deponeret i knogler, hurtigt udskilles i urinen. Der blev ikke vist mætning af knogleoptagelsen efter kronisk dosering med kumulative, intravenøse doser på op til 35 mg/kg hos dyr. Selvom der ikke foreligger kliniske data, er det sandsynligt, at elimination af alendronat via nyrerne vil være reduceret hos patienter med nedsat nyrefunktion ligesom hos dyr. Der kan derfor muligvis forventes en større akkumulering af alendronat i knogler hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale. Studier i rotter har vist, at behandling med alendronat under graviditet var forbundet med dystoci hos hunrotter under fødslen, hvilket var relateret til hypokalcæmi.

Studier, hvor rotter fik høje doser, viste en forøget incidens af ufuldstændig føtal knogledannelse. Relevansen for mennesker er ikke kendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumdihydrogencitrat

Citronsyre, vandfri

Natriumhydrogencarbonat

Natriumcarbonat, vandfri

Jordbærsmag [maltodextrin (majs), gummi arabicum, propylenglycol (E1520), naturidentiske smagsstoffer]

Acesulfamkalium

Sucralose

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Brusetabletterne er pakket i strips af kompositfolie (papir/polyethylen/aluminium/zinkioner) med 2 brusetabletter pakket individuelt per strip.

Pakninger med 4, 12 eller 24 brusetabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Efter opløsning fremstår produktet som en klar til let grumset opløsning.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmaprim AB

Svärdvägen 3B

182 33 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

62008

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. april 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. september 2021