

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Binosto 70 mg comprimate efervescente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat efervescent conține acid alendronic 70 mg, sub formă de alendronat de sodiu trihidrat 91,37 mg.

Excipienți: fiecare comprimat efervescent conține sodiu 602,54 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat efervescent

Comprimate efervescente rotunde, plate, cu margini teșite, cu diametrul de 25 mm, de culoare albă sau aproape albă. După dizolvarea comprimatului, soluția are un pH de 4,8 - 5,4.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul osteoporozei în perioada post-menopauză. Binosto 70 mg reduce riscul de fracturi vertebrale și de șold.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de un comprimat efervescent de 70 mg o dată pe săptămână.

Pacientele trebuie instruite ca, în cazul în care omit administrarea unei doze de Binosto 70 mg, să utilizeze un comprimat efervescent în dimineața imediat următoare, după ce își amintesc.

Pacientele nu trebuie să utilizeze două comprimate efervescente în aceeași zi, dar trebuie să revină la administrarea unui comprimat efervescent o dată pe săptămână, așa cum a fost inițial programat, în ziua aleasă de ele.

Nu a fost stabilită durata optimă a tratamentului cu bifosfonați în cazul osteoporozei. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic, în funcție de beneficiile și riscurile potențiale ale Binosto pentru fiecare pacientă în parte, în special după o perioadă de administrare de 5 ani sau mai mult.

Utilizare la pacientele vârstnice:

În studiile clinice nu au fost observate diferențe legate de vârstă, în ceea ce privește eficacitatea sau profilul de siguranță ale alendronatului. De aceea, nu este necesară nicio ajustare a dozei la paciențele vârstnice.

Utilizare în insuficiența renală:

Nu este necesară ajustarea dozei la paciențele care au o rată de filtrare glomerulară (RFG) mai mare de 35 ml/min. Utilizarea alendronatului nu este recomandată la paciențele cu insuficiență renală, dacă rata de filtrare glomerulară (RFG) este mai mică de 35 ml/min, deoarece nu există experiență în aceste cazuri.

Utilizare la copii și adolescenți

Nu se recomandă administrarea alendronatului de sodiu la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există date suficiente în legătură cu eficacitatea și profilul de siguranță în cazul osteoporozei la copii și adolescenți (vezi, de asemenea, pct. 5.1).

Mod de administrare

Pentru a permite absorbția corespunzătoare a alendronatului:

Binosto 70 mg trebuie administrat numai cu apă, cu cel puțin 30 minute înainte de prima masă a zilei, înainte de a bea lichide sau de a utiliza alte medicamente. Alte băuturi (inclusiv apa minerală), alimentele și unele medicamente sunt susceptibile de a reduce absorbția alendronatului (vezi pct. 4.5).

Pentru a facilita ajungerea medicamentului în stomac și în acest fel reducerea riscului de iritații/reacții adverse locale și la nivelul esofagului (vezi pct. 4.4):

- Binosto 70 mg trebuie administrat numai dimineața, dizolvat într-un pahar pe jumătate plin cu apă (nu mai puțin de 120 ml). Dizolvarea comprimatului în apă produce o soluție tamponată cu pH 4,8 - 5,4. Soluția tamponată trebuie băută imediat ce efervescenta s-a atenuat, iar comprimatul efervescent s-a dizolvat complet și s-a obținut o soluție tamponată limpede până la ușor turbure; după administrarea soluției, pacienta trebuie să bea cel puțin 30 ml (o șesime dintr-un pahar) de apă. Poate fi băută o cantitate suplimentară de apă.
- **Paciențele nu trebuie să înghită comprimatul efervescent nedizolvat, nu trebuie să mestecă comprimatul efervescent sau să permită dizolvarea comprimatului efervescent în gură, deoarece există riscul de ulceratii orofaringiene (vezi pct. 4.4 și 4.8).**
- În cazul în care comprimatul nu se dizolvă complet, soluția tamponată poate fi agitată până când aceasta devine limpede până la ușor turbure.
- Paciențele nu trebuie să stea în poziție culcată până vor lua prima masă a zilei, care trebuie să fie la cel puțin 30 minute de la administrarea soluției orale.
- Paciențele nu trebuie să stea în poziție culcată cel puțin 30 minute după administrarea Binosto 70 mg.
- Binosto 70 mg nu trebuie administrat înainte de culcare sau înainte de a se ridica din pat dimineața.
- Binosto 70 mg poate fi administrat pacienților care nu pot sau nu vor să înghită comprimate.

Pacienților trebuie să li se administreze suplimente de calciu și vitamina D dacă aportul alimentar este inadecvat (vezi pct. 4.4).

Binosto 70 mg nu a fost investigat în tratamentul osteoporozei induse de glucocorticoizi.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la alendronat sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Anomalii ale esofagului și alți factori care întârzie evacuarea esofagului, cum sunt stricturile sau acalazia.
- Incapacitate de a sta în picioare sau așezat pe un scaun pentru cel puțin 30 minute.
- Hipocalcemie.
- Vezi, de asemenea, pct. 4.4.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Alendronatul poate determina iritația locală a mucoasei tractului gastro-intestinal superior. Din cauza riscului de agravare a unor boli preexistente, alendronatul trebuie administrat cu prudență la paciențele cu afecțiuni active ale tractului gastro-intestinal superior cum sunt disfagie, afecțiuni ale esofagului, gastrită, duodenită, ulcere sau în cazul celor cu afecțiuni gastro-intestinale severe, recente (în timpul ultimului an), cum sunt ulcer gastric, hemoragii gastro-intestinale active sau intervenții chirurgicale la nivelul tractului gastro-intestinal superior, altele decât piloroplastia (vezi pct. 4.3). La paciențele cu esofag Barrett, medicii trebuie să ia în considerare beneficiile și riscurile potențiale ale alendronatului pentru fiecare pacientă în parte.

La paciențele tratate cu alendronat au fost raportate reacții adverse la nivelul esofagului (în unele cazuri severe și care au necesitat spitalizare), cum sunt esofagită, eroziuni esofagiene sau ulcer esofagian, care, în cazuri rare, au fost urmate de stricturi esofagiene. În consecință, medicul trebuie să fie atent la orice semne sau simptome care indică o posibilă reacție esofagiană, iar paciențele trebuie instruite să întrerupă tratamentul cu alendronat și să solicite asistență medicală dacă prezintă simptome de iritație esofagiană, cum sunt disfagie, durere la deglutiție sau durere retrosternală, arsuri retrosternale nou apărute/agravate.

Riscul apariției reacțiilor adverse esofagiene severe este mai mare la paciențele care nu urmează corect indicațiile de administrare a alendronatului și/sau continuă administrarea alendronatului chiar și după apariția simptomelor care indică iritație esofagiană. Este foarte important ca pacientelor să li se ofere informații complete despre modul de administrare, iar aceste informații să fie înțelese de către acestea (vezi pct. 4.2). Paciențele trebuie informate că nerespectarea acestor instrucțiuni poate crește riscul apariției afecțiunilor esofagiene.

Deși în studiile clinice extinse cu alendronat sub formă de comprimate nu a fost observat un risc crescut, au fost raportate (după punerea pe piață) cazuri rare de ulcer gastric și ulcer duodenal, unele dintre ele severe și cu complicații.

Osteonecroza maxilarului, în general asociată cu o extracție dentară și/sau cu infecție locală (incluzând osteomielită), a fost raportată la pacienții cu neoplasm, tratați cu o schemă terapeutică incluzând, în principal, administrarea intravenoasă de bifosfonați. Mulți dintre acești pacienți au fost tratați concomitent cu chimioterapice și corticosteroizi. Osteonecroza maxilarului a fost raportată, de asemenea, și la paciențele cu osteoporoză tratate cu bifosfonați administrați oral.

Următorii factori de risc trebuie luați în considerare la evaluarea riscului unei persoane de a dezvolta osteonecroză a maxilarului:

- puterea bifosfonaților (cea mai mare este pentru acidul zoledronic), modul de administrare (vezi „Mod de administrare”) și doza cumulată
- neoplasmul, chimioterapia, radioterapia, corticosteroizii, fumatul
- antecedentele de afecțiuni stomatologice, igiena orală precară, boala parodontală, procedurile stomatologice invazive și protezele dentare necorespunzătoare.

La paciențele cu sănătate dentară precară, o examinare dentară cu prevenție stomatologică adecvată trebuie luată în considerare înainte de începerea tratamentului cu bifosfonați.

Dacă este posibil, aceste paciente trebuie să evite procedurile stomatologice invazive în timpul tratamentului. La paciențele la care osteonecroza maxilarului apare în timpul tratamentului cu bifosfonați, o intervenție chirurgicală stomatologică poate exacerba această afecțiune. Pentru paciențele care necesită efectuarea unor proceduri stomatologice, nu sunt disponibile informații care să sugereze că întreruperea tratamentului cu bifosfonați reduce riscul de osteonecroză a maxilarului. Evaluarea clinică a medicului curant trebuie să ghideze planul terapeutic pentru fiecare pacientă, în funcție de raportul individual beneficiu/risc.

În timpul tratamentului cu bifosfonați, toate pacientele trebuie încurajate să păstreze o igienă orală adecvată, să se prezinte la controale stomatologice de rutină și să raporteze orice simptome orale, cum sunt mobilitate dentară, durere sau umflături.

La pacientele tratate cu bifosfonați au fost raportate durere osoasă, articulară și/sau musculară. În cadrul experienței după punerea pe piață, aceste simptome au fost rareori severe și/sau incapacitante (vezi pct. 4.8). Debutul acestor simptome a variat de la o zi până la câteva luni de la inițierea tratamentului. La majoritatea pacientelor simptomele s-au ameliorat după oprirea tratamentului. La o subcategorie de paciente s-a produs o reapariție a simptomelor când au fost expuse la același medicament sau la alt bifosfonat.

Fracturi atipice ale femurului

În cazul tratamentului cu bifosfonați, au fost raportate fracturi atipice subtrohanteriene și diafizare ale femurului, în primul rând la pacientele aflate sub tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, începând chiar de sub trohanterul mic și până deasupra regiunii supracondiliene. Aceste fracturi apar după traumatisme minore sau în absența unor traumatisme și unele paciente resimt durere la nivelul coapsei sau zonei inghinale, adesea asociată cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni sau luni înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, femurul contralateral trebuie examinat la pacienții tratați cu bifosfonați, care prezintă o fractură de diafiză femurală. De asemenea, a fost raportată o vindecare deficitară a acestor fracturi. În timpul evaluării pacientei, întreruperea tratamentului cu bifosfonați la pacientele suspectate de a avea o fractură de femur atipică trebuie luată în considerare, în funcție de raportul individual beneficiu/risc.

În timpul tratamentului cu bifosfonați pacientele trebuie sfătuite să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau zonei inghinale, iar fiecare pacientă cu astfel de simptome trebuie evaluată pentru o fractură incompletă a femurului.

În timpul utilizării după punerea pe piață a alendronatului, rareori au fost raportate cazuri de reacții cutanate severe, incluzând sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică.

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asocieră cu terapia de lungă durată. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factorii de risc locali, cum sunt infecțiile sau traumatismele. Trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a osteonecrozei canalului auditiv extern la pacienții cărora li se administrează bifosfonați care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice ale urechii.

Administrarea alendronatului nu este recomandată la pacientele cu insuficiență renală, dacă RFG este mai mică de 35 ml/min, (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Nu se recomandă administrarea alendronatului de sodiu la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani, deoarece există date insuficiente în legătură cu eficacitatea și profilul de siguranță în cazul osteoporozei la copii și adolescenți (vezi, de asemenea, pct. 4.2 și 5.1).

Trebuie luate în considerare și cauze de osteoporoză, altele decât deficitul de estrogeni și îmbătrânirea sau corticoterapia.

Hipocalcemia trebuie corectată înaintea inițierii tratamentului cu alendronat (vezi pct. 4.3.).

Alte tulburări ale metabolismului mineralelor (cum sunt deficitul de vitamina D și hipoparatiroidia) trebuie, de asemenea, tratate eficient înaintea inițierii tratamentului cu Binosto. La pacientele aflate în aceste situații, calcemia și simptomele de hipocalcemie trebuie monitorizate în timpul tratamentului cu Binosto 70 mg.

Având în vedere efectul pozitiv al alendronatului în creșterea mineralizării osoase, pot să apară scăderi ale calcemiei și fosfatemiei, în special la pacienții cărora li se administrează glucocorticoizi, la care

absorbția de calciu poate fi scăzută. Acestea sunt, de obicei, ușoare și asimptomatice. Totuși, a fost raportată, în cazuri rare, hipocalcemie simptomatică, ocazional severă și care a apărut mai ales la paciențele cu afecțiuni predispozante (de exemplu, hipoparatiroidism, deficit de vitamina D și malabsorbție a calciului).

Asigurarea unui aport adecvat de calciu și vitamina D este importantă, în mod special, la paciențele tratate cu glucocorticoizi.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu 26,2 mmol (sau 602,54 mg) per doză. Acest lucru trebuie avut în vedere la paciențele care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ingestia de alimente sau băuturi (incluzând apa minerală) în același timp sau administrarea concomitentă de suplimente de calciu, antiacide sau alte medicamente cu administrare orală va afecta absorbția alendronatului. Ca urmare, paciențele trebuie să aștepte cel puțin 30 minute de la administrarea alendronatului înainte de a utiliza orice alte medicamente pe cale orală (vezi pct. 4.2 și 5.2).

La persoanele sănătoase, administrarea orală de prednison (20 mg de trei ori pe zi, timp de cinci zile) nu a determinat o modificare semnificativă clinic a biodisponibilității alendronatului administrat oral (o creștere medie variind de la 20% la 44%).

Nu se anticipează interacțiuni clinic semnificative cu alte medicamente. În studiile clinice, un număr de paciențe a fost tratat cu estrogen (intravaginal, transdermic sau oral) concomitent cu alendronat. Niciun fel de reacții adverse nu au putut fi corelate cu acest tratament asociat.

Deoarece utilizarea AINS este asociată cu iritație gastro-intestinală, este necesară prudență în timpul utilizării concomitente de alendronat.

Deși nu au fost realizate studii specifice privind interacțiunile, în cadrul studiilor clinice, alendronatul a fost administrat concomitent cu o mare varietate de alte medicamente prescrise frecvent, fără nicio evidență a unor interacțiuni care să inducă reacții adverse, clinic semnificative.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Alendronatul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Există date insuficiente privind utilizarea alendronatului la femeile gravide. Studiile efectuate la animale nu indică efecte dăunătoare directe asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale sau dezvoltării post-natale. Alendronatul administrat la femeile gestante de șobolan a determinat distocie, cauzată de hipocalcemie (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă alendronatul este eliminat în laptele matern uman. Conform indicațiilor, alendronatul nu trebuie administrat femeilor care alăptează.

Fertilitatea

Bifosfonații sunt încorporați în matricea osoasă, din care sunt eliberați treptat, pe o perioadă de câțiva ani. Cantitatea de bifosfonați încorporată în oasele adulților, și, prin urmare, cantitatea disponibilă pentru eliberarea în circulația sistemică, este legată direct de doza și durata de utilizare a bifosfonaților (vezi pct. 5.2). Nu există date privind riscul fetal la om. Cu toate acestea, există un risc teoretic de afectare a fătului, predominant scheletică, în cazul în care femeia rămâne gravidă după finalizarea unui ciclu de tratament cu bifosfonați. Nu a fost studiat impactul variabilelor, cum sunt timpul scurs între încetarea tratamentului cu bifosfonați și concepție, tipul de bifosfonați utilizați, calea de administrare (intravenoasă versus orală) asupra riscului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, unele reacții adverse raportate pentru alendronat pot afecta capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Răspunsurile individuale la alendronat pot varia (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Profilul global de siguranță pentru alendronat 70 mg, un comprimat pe săptămână (n=519) și alendronat 10 mg/zi (n=370), obținut după un studiu de 1 an realizat la femei aflate în perioada post-menopauză, a fost similar.

În două studii cu durata de trei ani, cu un protocol aproape identic, efectuate la femei aflate în perioada post-menopauză (alendronat 10 mg: n=196; placebo: n=397) profilurile de siguranță globale pentru alendronat 10 mg zilnic și placebo au fost similare.

Mai jos sunt prezentate reacțiile adverse raportate de către investigatori ca fiind posibil, probabil sau categoric determinate de către medicament și care au apărut la $\geq 1\%$ în oricare grup de tratament în studiul cu durata de 1 an sau la $\geq 1\%$ dintre pacientele tratate cu alendronat 10 mg/zi și cu o incidență mai mare decât la pacientele la care s-a administrat placebo, în studiile cu durata de trei ani:

	Studiu cu durata de un an		Studii cu durata de trei ani	
	Alendronat O dată pe săptămână 70 mg (n=519) %	Alendronat 10 mg/zi (n=370) %	Alendronat 10 mg/zi (n=196) %	Placebo (n=397) %
Tulburări gastro-intestinale				
Durere abdominală	3,7	3,0	6,6	4,8
Dispepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
Regurgitație acidă	1,9	2,4	2,0	4,3
Greață	1,9	2,4	3,6	4,0
Distensie abdominală	1,0	1,4	1,0	0,8
Constipație	0,8	1,6	3,1	1,8
Diaree	0,6	0,5	3,1	1,8
Disfagie	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulență	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastrită	0,2	1,1	0,5	1,3
Ulcer gastric	0,0	1,1	0,0	0,0
Ulcer esofagian	0,0	0,0	1,5	0,0
Tulburări musculo-scheletice				
Durere musculo-scheletică (oase, mușchi sau articulații)	2,9	3,2	4,1	2,5
Crampe musculare	0,2	1,1	0,0	1,0
Tulburări ale sistemului nervos				
Cefalee	0,4	0,3	2,6	1,5

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice și/sau după punerea pe piață a comprimatelor cu administrare orală ce conțin alendronat:

	Reacții adverse				Foarte rare ($<1/10000$)
	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții de hipersensibilitate, incluzând urticarie și angioedem	
Tulburări metabolice și de nutriție				Hipocalcemie simptomatică, adesea asociată cu condiții predispozante [#]	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli [§]	Disgeuzie [§]		
Tulburări oculare			Inflamație oculară (uveite, sclerite, episclerite)		
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij [§]			
‡Tulburări gastro-intestinale		Durere abdominală, dispepsie, constipație, diaree, flatulență, ulcer esofagian*, disfagie*, distensie abdominală, regurgitație acidă	Greață, vărsături, gastrită, esofagită*, eroziuni esofagiene*, melenă [§]	Stricturi esofagiene*, ulcerații orofaringiene*, perforații, ulcerații și hemoragii ale tractului gastro-intestinal superior [#]	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Alopecie [§] , prurit [§]	Erupții cutanate tranzitorii, eritem	Erupții cutanate tranzitorii cu fotosensibilitate, reacții cutanate severe, incluzând sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică ⁺	

Afecțiuni musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri musculo-scheletice (os, mușchi sau articulații), care sunt uneori severe ^{#§}	Tumefiere a articulațiilor [§]		Fracturi atipice subtrohanteriene și diafizare ale femurului (reacție adversă la clasa bifosfonaților) [#] Osteonecroză a maxilarului ^{§+} , fracturi de stres la nivelul porțiunii proximale femurale ^{§+}	Osteonecroza canalului auditiv extern (reacție adversă specifică clasei bifosfonaților)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie [§] , Edem periferic [§]	Simptome tranzitorii asemănătoare celor din răspunsul din faza acută (mialgie, stare de rău și, rareori, febră), în mod normal asociate inițierii tratamentului [§]		

[#]Vezi pct. 4.4

[§]Frecvența în cadrul studiilor clinice a fost asemănătoare între grupul căruia i s-a administrat medicamentul și grupul la care s-a administrat placebo.

*Vezi pct. 4.2 și 4.4

⁺Această reacție adversă a fost identificată prin supraveghere post-autorizare. Frecvența rară a fost estimată pe baza studiilor clinice relevante.

[‡]Aceste reacții adverse au fost asociate cu forma farmaceutică comprimate și nu toate sunt aplicabile pentru Binosto 70 mg, care este administrat sub formă de soluție orală tamponată.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
 Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
 București 011478- RO
 Tel: + 4 0757 117 259
 Fax: +4 0213 163 497
 e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

După supradozajul prin administrare orală pot să apară hipocalcemie, hipofosfatemie și reacții adverse la nivelul tractului gastro-intestinal superior, cum sunt disconfort gastric, pirozis, esofagită, gastrită sau ulcer.

Nu sunt disponibile informații specifice cu privire la tratamentul supradozajului cu alendronat. Trebuie administrate lapte sau antiacide, pentru a fixa alendronatul. Din cauza riscului de iritație esofagiană, nu trebuie induse vărsături și pacienta trebuie menținută în poziție verticală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra structurii și mineralizării osoase, bifosfonați, codul ATC: M05B A04

Substanța activă din Binosto 70 mg, alendronatul de sodiu trihidrat, este un bifosfonat care inhibă resorbția osoasă osteoclastică, fără efecte directe asupra formării osoase.

Studiile preclinice au demonstrat localizarea preferențială a alendronatului la nivelul locurilor unde are loc resorbția activă. Activitatea osteoclastică este inhibată, dar formarea și legarea osteoclastelor nu este afectată. Oasele formate în timpul tratamentului cu alendronat au structură normală.

Toxicitatea esofagiană asociată cu tratamentul cu alendronat constituie un efect multifactorial care pare mediat predominant prin iritațiile locale ale mucoasei esofagiene care apar din cauza materiilor cristaline, efect cunoscut sub denumirea de esofagită medicamentoasă. Refluxul gastroesofagian de acid poate reprezenta un factor concomitent, deoarece neutralizarea acidului este principalul tratament atunci când se instalează esofagita asociată tratamentului cu alendronat. Binosto 70 mg comprimate efervescente administrat sub formă de soluție tamponată a fost conceput pentru a solubiliza complet alendronatul într-o soluție buvabilă cu pH crescut și capacitate de neutralizare a acidului, pentru a reduce la minimum contactul particulelor de alendronat cu mucoasa și pentru a preveni prezența acidului gastric în stomac, diminuând afectarea potențială în caz de reflux esofagian.

Tratamentul osteoporozei post-menopauză

Osteoporoza este definită ca densitate minerală osoasă (DMO) a coloanei vertebrale sau a articulației șoldului cu 2,5 deviații standard sub valoarea medie a unei populații tinere sănătoase sau ca prezența unei fracturi anterioare de fragilitate, fără legătură cu DMO.

Echivalența terapeutică dintre alendronat 70 mg administrat o dată pe săptămână (n=519) și alendronat 10 mg/zi (n=370) a fost demonstrată printr-un studiu multicentric cu durata de 1 an, efectuat la femeile aflate în perioada de postmenopauză, cu osteoporoză.

Creșterea medie a valorii inițiale a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare, după un an, a fost de 5,1% (ÎI 95%: 4,8; 5,4%) la grupul tratat cu alendronat 70 mg administrat o dată pe săptămână și de 5,4% (ÎI 95%: 5,0; 5,8%) la grupul tratat cu alendronat 10 mg/zi. Creșterea medie a DMO la nivelul colului femural a fost de 2,3%, respectiv, 2,9%, iar la nivelul șoldului de 2,9%, respectiv de 3,1% la grupul tratat cu alendronat 70 mg administrat o dată pe săptămână, respectiv la grupul tratat cu alendronat 10 mg/zi. Creșterea densității minerale osoase la nivelul altor părți ale scheletului a fost similară, pentru ambele grupuri de tratament.

Efectele alendronatului asupra masei osoase și incidenței fracturilor la femeile aflate în perioada de postmenopauză au fost studiate în două studii inițiale de eficacitate, cu protocol identic (n=994) și în Fracture Intervention Trial (FIT: n=6459).

În studiile inițiale de eficacitate, la pacientele tratate cu 10 mg alendronat pe zi, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo, creșterea densității minerale osoase (DMO), după 3 ani, a fost de 8,8%, 5,9% și 7,8% la nivelul coloanei vertebrale, colului femural și, respectiv, trohanterului. DMO la nivelul întregului corp a crescut, de asemenea, semnificativ. S-a înregistrat o reducere cu 48% (3,2% la pacientele tratate cu alendronat, față de 6,2% la grupul la care s-a administrat placebo) a cazurilor de paciente tratate cu alendronat care au suferit una sau mai multe fracturi vertebrale, față de cele la care s-a administrat placebo. În perioada de extensie, de doi ani, care a urmat acestor studii, s-a observat continuarea creșterii DMO la nivelul coloanei vertebrale și trohanterului și menținerea DMO la nivelul colului femural și al întregului corp.

Studiile FIT au inclus două studii placebo-controlate, în care s-a administrat alendronat zilnic (5 mg/zi, timp de 2 ani, și 10 mg/zi pentru încă unul sau doi ani).

- Studiul FIT 1: un studiu cu durata de 3 ani, efectuat la 2027 paciente care suferiseră cel puțin o fractură (tasare) vertebrală la momentul inițial. În acest studiu, administrarea zilnică de alendronat a

reduc incidenta a ≥ 1 fractură vertebrală nouă cu 47% (alendronat 7,9%, comparativ cu placebo 15%). În plus, s-a înregistrat o reducere statistic semnificativă a incidenței fracturilor de șold (1,1% comparativ cu 2,2%, o reducere de 51%).

- Studiul FIT 2: un studiu cu durata de 4 ani, efectuat la 4432 paciente cu masă osoasă redusă, dar fără fracturi vertebrale la momentul inițial. În acest studiu, o diferență semnificativă a fost observată în analiza subgrupului femeilor cu osteoporoză (37% din totalul populației care a îndeplinit caracteristicile definiției osteoporozei, detaliate mai sus), referitoare la incidența a ≥ 1 fractură vertebrală (2,9% comparativ cu 5,8%, o reducere de 50%) și la incidența fracturilor de șold (alendronat 1% comparativ cu placebo 2,2%, o reducere de 56%).

Eficacitatea clinică a Binosto 70 mg comprimate efervescente pentru soluție orală

BC 118 07 a fost un studiu clinic cu Binosto 70 mg efectuat la 12 subiecți sănătoși de sex feminin. Acest studiu clinic a comparat golirea gastrică și pH-ul gastric după administrarea unui comprimat convențional și a Binosto 70 mg comprimate efervescente, cu o capacitate mare de tamponare. Soluția tamponată are potențialul de a îmbunătăți toleranța gastrică. Ambele forme farmaceutice testate, au traversat rapid esofagul și nu au existat diferențe relevante din punct de vedere statistic sau fiziologic în privința timpului de golire gastrică.

Expunerea mucoasei la alendronat cu un pH mai mic de 3 este iritantă pentru țesutul gastro-esofagian. Ingestia unui comprimat convențional a dus la existența alendronatului în stomac cu un pH sub 3 în câteva minute. După administrarea Binosto 70 mg, pH-ul gastric a crescut în general la aproximativ 5 și a rămas constant timp de 30 de minute, apoi a scăzut treptat. Timpul necesar ca pH-ul gastric să scadă sub 3, după ingerarea medicamentului a fost semnificativ mai mare cu comprimatele efervescente, în comparație cu comprimatul convențional.

Prin urmare, Binosto 70 mg minimizează posibilitatea expunerii esofagului (în cazul refluxului) și a stomacului la alendronatul acidifiat.

Rezultatele analizelor de laborator

În studiile clinice, au fost observate scăderi asimptomatice, ușoare și tranzitorii ale calcemiei și fosfatemiei la aproximativ 18%, respectiv 10% dintre pacientele cărora li s-a administrat alendronat 10 mg/zi, față de aproximativ 12%, respectiv 3% dintre cele la care s-a administrat placebo.

Totuși, incidența scăderilor calcemiei la $< 8,0$ mg/dl (2.0 mmol/l) și a fosfatemiei la $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) a fost similară la ambele grupuri de tratament.

Copii și adolescenți

Alendronatul de sodiu a fost studiat la un număr mic de pacienți cu osteogenesis imperfecta, cu vârsta sub 18 ani. Rezultatele sunt insuficiente pentru a susține utilizarea alendronatului de sodiu la copii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Comparativ cu o doză de referință administrată intravenos, biodisponibilitatea orală medie a comprimatelor cu alendronat la femei a fost de 0,64%, pentru doze variind de la 5 la 70 mg, administrat după o noapte de repaus alimentar și cu 2 ore înainte de un mic dejun standard. Biodisponibilitatea a scăzut cu un procent estimativ de 0,46% și 0,39%, atunci când alendronatul a fost administrat cu o oră sau cu o jumătate de oră înainte de un mic dejun standard.

Biodisponibilitatea Binosto 70 mg comprimate efervescente este echivalentă cu cea a comprimatelor de alendronat, dar variațiile intraindividuale ale excreției (și, prin urmare ale absorbției) sunt mai mici pentru comprimate efervescente (CV 32,0 comparativ cu 42,1% excreție cumulată în primele 48 ore, CV 37,5 comparativ cu 45,6 % rată maximă de excreție).

În studiile pentru indicația de osteoporoză, alendronatul a fost eficace când a fost administrat cu cel puțin 30 minute înainte de prima masă sau băutură din acea zi.

Biodisponibilitatea a fost neglijabilă, indiferent dacă alendronatul a fost administrat împreună cu alimente sau până la două ore după un mic dejun standard. Administrarea concomitentă de alendronat cu cafea sau suc de portocale a redus biodisponibilitatea cu aproximativ 60%.

Distribuție

Studiile efectuate la șobolani au arătat că alendronatul este distribuit inițial către țesuturile moi după administrarea intravenoasă a 1 mg/kg, dar este apoi rapid redistribuit către schelet sau excretat în urină. La om, volumul mediu de distribuție, la starea de echilibru, exclusiv în oase, este de cel puțin 28 litri. Concentrațiile plasmaticice ale medicamentului, după administrarea orală de doze terapeutice, sunt prea mici pentru detectarea analitică (<5 ng/ml). La om, legarea de proteinele plasmaticice este de aproximativ 78%.

Metabolizare

La animale sau la om, nu există nicio evidență a faptului că alendronatul este metabolizat.

Eliminare

După administrarea intravenoasă a unei doze unice de [¹⁴C] alendronat, aproximativ 50% din radioactivitate a fost excretată în urină, în decurs de 72 ore, și numai o cantitate mică de substanță marcată radioactiv sau chiar deloc a fost recuperată în materiile fecale.

După administrarea intravenoasă a unei doze unice de 10 mg, clearance-ul renal al alendronatului a fost de 71 ml/min și clearance-ul sistemic nu a depășit 200 ml/min.

Concentrațiile plasmaticice au scăzut cu mai mult de 95% pe parcursul următoarelor 6 ore de la administrarea intravenoasă. La om, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este estimat să depășească zece ani, reflectând eliberarea alendronatului de la nivelul scheletului. La șobolan, alendronatul nu se excretă prin mecanismele de transport acide sau bazice de la nivel renal și, de aceea, se presupune că, la om, nu interferează cu eliminarea altor medicamente prin aceste mecanisme.

Grupuri speciale de pacienți

Studiile preclinice au arătat că medicamentul care nu este depozitat în oase este rapid excretat în urină. La animale, nu s-a evidențiat saturația captării la nivel osos, după administrarea intravenoasă cronică de doze cumulative de până la 35 mg/kg. Deși nu există date clinice disponibile, se presupune că, similar cu rezultatele obținute la animale, eliminarea renală a alendronatului este redusă la pacienții cu insuficiență renală. De aceea, la pacienții cu insuficiență renală, este posibilă o acumulare mai mare a alendronatului în oase (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

Studiile efectuate la femelele de șobolan au arătat că tratamentul cu alendronat în timpul gestației este asociat cu distocie în timpul parturii, în relație cu hipocalcemia.

La fetele de șobolan cărora li s-au administrat doze mari de alendronat în timpul gestației, s-a demonstrat o incidență crescută a osificării incomplete. La om, relevanța acestor constatări nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogenocitrat de sodiu
Acid citric anhidru
Hidrogenocarbonat de sodiu
Carbonat de sodiu anhidru

Aromă de căpșuni [Maltodextrină (porumb), gumă arabică, propilenglicol (E 1520), substanțe aromatizante identice celor naturale]

Acesulfam de potasiu

Sucraloză

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale de păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele efervescente sunt disponibile în folii termosudate (hârtie/polietilenă/aluminiu/Zn-ionomer), cu câte 2 comprimate efervescente ambalate individual în fiecare folie termosudată.

Mărimi de ambalaj : 4, 12 sau 24 comprimate efervescente.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

După dizolvare soluția este limpede până la ușor turbure.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GALENICA SA

4 Eleftherias Str., 145 64 Kifisia, Grecia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11489/2019/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Martie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2019