Version 10.2 rev. 1, 02/2021

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Binosto® 70 mg Brausetabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Brausetablette enthält Natriumalendronat (entsprechend 70 mg Alendronsäure).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Die Gesamtmenge an Natrium aus dem Wirkstoff und den Hilfsstoffen in jeder Brausetablette beträgt 603 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Brausetablette

Weiße bis gebrochen-weiße, runde Brausetablette mit einem Durchmesser von 25 mm, glatter Oberfläche und abgeschrägten Ecken. Nach dem Auflösen hat die Lösung einen pH-Wert von 4,8 – 5,4.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Binosto wird bei Erwachsenen zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose angewendet, um das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen zu vermindern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt eine Brausetablette (70 mg Alendronsäure) einmal wöchentlich.

Die Patienten sollen angewiesen werden, dass sie beim Versäumnis der Einnahme einer Dosis Binosto die Brausetablette am folgenden Morgen auf nüchternen Magen einnehmen sollen, nachdem sie ihr Versäumnis bemerkt haben.
Sie sollten nicht zwei Brausetabletten am selben Tag einnehmen, sondern die Einnahme von einer Brausetablette planmäßig am dafür vorgesehenen Wochentag fortführen.

Die optimale Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung bei Osteoporose ist nicht festgelegt. Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen auf Grundlage des Nutzens und potenzieller Risiken von Binosto für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

Ältere Patienten
In klinischen Studien bestand kein altersbedingter Unterschied im Hinblick auf das Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofil von Alendronat. Deshalb ist bei älteren Patienten eine Dosisanpassung nicht notwendig.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Kreatininclearance von mehr als 35 ml/min ist eine Dosisanpassung nicht notwendig. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatininclearance unter 35 ml/min wird Alendronat wegen fehlender Erfahrungen nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Binosto bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Dieses Arzneimittel sollte bei Kindern unter 18 Jahren nicht angewendet werden. Derzeit verfügbare Daten zur Anwendung von Alendronat bei Kindern und Jugendlichen sind in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Hinweise zur Gewährleistung einer ausreichenden Resorption von Alendronat
Binosto muss auf nüchternen Magen mindestens 30 Minuten vor dem ersten Essen, Getränk oder Einnehmen von Arzneimitteln für den Tag eingenommen werden. Die Einnahme darf nur mit Leitungswasser erfolgen. Andere Getränke (einschließlich Mineralwasser), Nahrungsmittel und manche Arzneimittel können die Resorption von Alendronat beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Hinweise, zur Förderung der Aufnahme in den Magen und somit zur Verringerung des Risikos des Auftretens oraler und ösophagealer Reizungen/Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4)
- Binosto soll, aufgelöst in einem halben Glas Leitungswasser (mindestens 120 ml), morgens nach dem ersten Aufstehen auf nüchternen Magen eingenommen werden. Das Auflösen der Tablette in Wasser ergibt eine gepufferte Lösung mit einem pH von 4,8 bis 5,4. Die gepufferte Lösung sollte erst nach Beendigung des Sprudelns und vollständigem Auflösen der Brausetabletten getrunken werden. Die gepufferte Lösung ist klar bis leicht getrübt. Anschließend sind mindestens 30 ml (ca. 1/6 eines Glases) Leitungswasser zu trinken, wobei auch eine größere Wassermenge getrunken werden kann.
- **Die Patienten sollten die Brausetabletten aufgrund des Risikos für oropharyngeale Ulzera nicht unaufgelöst schlucken, nicht kauen oder die Brausetabletten nicht im Mund zergehen lassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).**
- Sollte sich die Tablette nicht vollständig auflösen, kann die gepufferte Lösung so lange gerührt werden, bis sie klar bis leicht getrübt ist.
- Die Patienten sollen sich, mindestens 30 Minuten nach dem Trinken der oralen Lösung und bis nach der ersten Mahlzeit des Tages, nicht hinlegen.
- Binosto soll weder vor dem Schlafengehen noch vor dem ersten Aufstehen des Tages eingenommen werden.
- Binosto kann Patienten gegeben werden, die keine Tabletten schlucken können oder möchten.

Die Patienten sollten ergänzend Kalzium und Vitamin D erhalten, wenn die Versorgung über die Nahrung nicht ausreichend ist (siehe Abschnitt 4.4).

Binosto 70 mg wurden nicht bei der Behandlung der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anomalien des Ösophagus und andere Faktoren, die die Ösophagusentleerung verzögern, wie Striktur oder Achalasie.
- Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten zu stehen oder aufrecht zu sitzen.
- Hypokalzämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt

Alendronat kann lokale Irritationen der Schleimhäute des oberen Gastrointestinaltraktes verursachen. Aufgrund der möglichen Verschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung sollte Alendronat bei Patienten mit aktiven gastrointestinalen Erkrankungen wie Dysphagie, Erkrankungen des Ösophagus, Gastritis, Duodenitis, Ulzera oder mit kürzlich (innerhalb des letzten Jahres) aufgetretenen schweren gastrointestinalen Erkrankungen wie z. B. peptisches Ulkus, aktive gastrointestinale Blutungen oder chirurgische Eingriffe im oberen Gastrointestinaltrakt, außer Pyloroplastik, nur unter besonderer Vorsicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus sollte der verordnende Arzt den Nutzen und die möglichen Risiken von Alendronat jeweils individuell abwägen.

Ösophageale Reaktionen wie Ösophagitis, ösophageale Erosionen und ösophageale Ulzera, selten gefolgt von ösophagealen Strikturen, wurden bei Patienten, die Alendronat erhalten, berichtet (teilweise waren diese schwerwiegend und erforderten eine Krankenhauseinweisung). Der Arzt soll deshalb aufmerksam auf alle Anzeichen und Symptome achten, die auf mögliche ösophageale Reaktionen hinweisen. Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden beim Auftreten von Symptomen ösophagealer Irritation wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken oder retrosternalen Schmerzen oder neuem bzw. sich verschlimmerndem Sodbrennen das Arzneimittel abzusetzen und ärztliche Beratung einzuholen (siehe Abschnitt 4.8).

Das Risiko schwerer ösophagealer Nebenwirkungen scheint bei Patienten erhöht zu sein, die das Arzneimittel nicht korrekt einnehmen und/oder es nach dem Auftreten von Symptomen, die auf eine ösophageale Irritation hinweisen, weiter einnehmen. Es ist sehr wichtig, dass alle Dosierungsanweisungen an den Patienten weitergegeben und vom Patienten verstanden werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sollen darüber informiert werden, dass das Risiko ösophagealer Probleme erhöht sein kann, wenn sie diese Anweisungen nicht einhalten.

Während in groß angelegten klinischen Studien mit Alendronat-Tabletten kein erhöhtes Risiko festgestellt wurde, wurden selten (nach Markteinführung) Magen- und Duodenalulzera, darunter manche schwerwiegend und mit Komplikationen, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Osteonekrose des Kiefers
Osteonekrose des Kiefers, üblicherweise im Zusammenhang mit einer Zahnextraktion und/oder einer lokalen Infektion (einschließlich Osteomyelitis), wurde bei Krebspatienten berichtet, deren Therapieregime vorwiegend intravenös verabreichte Bisphosphonate enthielten. Viele dieser Patienten erhielten auch eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Osteonekrose des Kiefers wurde auch bei Osteoporosepatienten unter oralen Bisphosphonaten berichtet.

Bei der Beurteilung des individuellen Risikos für die Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers sollten folgende Risikofaktoren beachtet werden:
- Potenz des Bisphosphonats (am höchsten für Zoledronsäure), Art der Anwendung (siehe oben) und kumulative Dosis.
- Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Kortikosteroide, Angiogenese-Inhibitoren, Rauchen.
- Zahnerkrankungen in der Krankengeschichte, schlechte Mundhygiene, Parodontitis, invasive zahnärztliche Eingriffe und schlecht angepasster Zahnersatz.

Bei Patienten mit einer schlechten Zahngesundheit sollte eine zahnärztliche Untersuchung mit geeigneten Präventionsmaßnahmen vor einer Behandlung mit Bisphosphonaten in Betracht gezogen werden.

Während der Behandlung sollten diese Patienten kieferchirurgische Eingriffe soweit möglich vermeiden. Wenn Patienten während einer Bisphosphonattherapie eine Osteonekrose entwickeln, kann ein kieferchirurgischer Eingriff zu einer Verschlechterung führen. Es stehen keine Daten zur Verfügung, die Hinweise geben, ob das Absetzen einer Bisphosphonattherapie bei Patienten, die einen kieferchirurgischen Eingriff benötigen, das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers vermindert. Die klinische Einschätzung durch den behandelnden Arzt ist maßgebend für die Therapieplanung bei jedem Patienten auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.

Während einer Bisphosphonat-Behandlung sollten alle Patienten zu einer guten Mundhygiene sowie zu regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen beim Zahnarzt angehalten werden und sie sollten über alle oralen Symptome wie bewegliche Zähne, Schmerzen oder Schwellungen berichten.

Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs
Bei der Anwendung von Bisphosphonaten wurde über Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs berichtet – hauptsächlich im Zusammenhang mit Langzeitbehandlungen. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Knochennekrose des äußeren Gehörgangs zählen die Anwendung von Steroiden und chemotherapeutischen Behandlungen und/oder lokale Risikofaktoren wie z. B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Knochennekrose des äußeren Gehörgangs sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Bisphosphonate erhalten und mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohreninfektionen, vorstellig werden.

Muskuloskelettale Schmerzen
Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen wurden bei Patienten unter Therapie mit Bisphosphonaten berichtet. Nach Markteinführung waren diese Symptome selten schwerwiegend und/oder mit Einschränkungen der Beweglichkeit verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Der Zeitpunkt des Auftretens dieser Symptome variierte von einem Tag bis zu mehreren Monaten nach Therapiebeginn. Bei den meisten Patienten gingen die Beschwerden nach dem Absetzen der Therapie zurück. Bei einem Teil der Patienten traten die Symptome erneut auf, wenn die Therapie mit demselben oder einem anderen Bisphosphonat wieder aufgenommen wurde.

Atypische Femurfrakturen
Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen.
Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leistenschmerzen oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie-Fraktur in bildgebenden Verfahren Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls untersucht werden. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen ist ebenfalls berichtet worden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Betracht gezogen werden.

Während einer Behandlung mit Bisphosphonaten sollte den Patienten geraten werden, über jegliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Knochen- und Mineralstoffwechsel
Andere mögliche Ursachen einer Osteoporose neben Östrogen-Mangel und Alter oder Glucocorticoid-Anwendung sollten berücksichtigt werden.

Eine Hypokalzämie muss vor Einleitung der Behandlung mit Alendronat korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.3). Andere Erkrankungen des Mineralstoffwechsels (wie Vitamin-D-Mangel und Hypoparathyreoidismus) sollten ebenfalls vor Beginn einer Behandlung mit Binosto angemessen behandelt werden. Bei Patienten mit solchen Erkrankungen sollten unter der Behandlung mit Binosto die Serumkalziumspiegel überwacht und auf Symptome einer Hypokalzämie geachtet werden.

Aufgrund der Stimulation der Knochenmineralisation durch Alendronat kann eine Abnahme des Serum-Kalziums und -Phosphats auftreten, insbesondere bei Patienten unter Glucocorticoidbehandlung, bei denen die Kalziumresorption vermindert sein kann. Diese Abnahme ist gewöhnlich gering und asymptomatisch. In seltenen Fällen wurde jedoch von einer symptomatischen Hypokalzämie berichtet, die gelegentlich schwer war und häufig bei Patienten mit prädisponierenden Erkrankungen auftrat (z. B. Hypoparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel und Kalziummalabsorption).

Eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D muss daher bei Patienten unter einer Glucocorticoidtherapie unbedingt sichergestellt werden.

Binosto enthält 603 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 30 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Binosto ist reich an Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme können Nahrungsmittel und Getränke (einschließlich Mineralwasser), Kalziumpräparate, Antazida und einige orale Arzneimittel die Resorption von Alendronat beeinträchtigen. Die Patienten müssen daher nach der Einnahme von Alendronat mindestens 30 Minuten warten, bis sie andere orale Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Andere klinisch signifikante Arzneimittelwechselwirkungen sind nicht zu erwarten. In klinischen Studien erhielt eine Reihe von Patientinnen zusammen mit Alendronat Östrogen (intravaginal, transdermal oder oral). Mit der kombinierten Anwendung in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse wurden bei diesen Patientinnen nicht beobachtet.

Da die Anwendung von NSAR mit gastrointestinalen Irritationen einhergehen kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Alendronat Vorsicht geboten.

Obwohl keine spezifischen Interaktionsstudien durchgeführt wurden, wurde Alendronat in klinischen Studien zusammen mit einer Reihe anderer häufig verschriebener Arzneimittel eingenommen, ohne dass klinisch relevante Wechselwirkungen auftraten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine bzw. nur wenige Daten zur Anwendung von Alendronat bei schwangeren Frauen vor. In Tierstudien zeigte sich eine Reproduktions-Toxizität. Alendronat, das an trächtige Ratten verabreicht wurde, verursachte Dystokie, die mit einer Hypokalzämie in Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 5.3). Binosto soll nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Alendronat bzw. dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Eine Gefährdung des Neugeborenen/Säuglings kann nicht ausgeschlossen werden. Binosto soll nicht während der Stillzeit eingenommen werden.

Fertilität
Bisphosphonate werden in die Knochenmatrix aufgenommen, aus der Sie nach und nach über mehrere Jahre hinweg freigesetzt werden. Die Menge an Bisphosphonat, die in die Knochenmatrix eines Erwachsenen aufgenommen wird und daher die Menge, die für die Freisetzung in den Blutkreislauf zur Verfügung steht, liegt in direktem Zusammenhang mit der Dosis und Dauer der Behandlung mit Bisphosphonaten (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten zu einem fetalen Risiko beim Menschen vor. Jedoch besteht ein theoretisches Risiko der Schädigung des Feten – überwiegend des Skeletts – bei Eintritt einer Schwangerschaft vor Beendigung der Bisphosphonat-Behandlung. Der Einfluss bestimmter Faktoren, wie die Zeit zwischen Beendigung der Bisphosphonat-Behandlung bis zur Konzeption, die Art des Bisphosphonats oder die Art der Anwendung (intravenös/oral) auf das Risiko wurden nicht untersucht.

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

Binosto hat keinen oder einen zu vernachlässigenden direkten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten können bestimmte Nebenwirkungen auftreten (z. B. verschwommenes Sehen, Schwindel und starke Knochen-, Muskel- oder Gelenkschmerzen (siehe Abschnitt 4.8)), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

In einer Ein-Jahres-Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose waren die generellen Verträglichkeitsprofile von Alendronat einmal wöchentlich 70 mg (n=519) und Alendronat 10 mg/Tag (n=370) vergleichbar.

In zwei Drei-Jahres-Studien mit fast identischem Design bei post-menopausalen Frauen (Alendronat 10 mg: n=196; Placebo: n=397) war das allgemeine Sicherheitsprofil für 10 mg Alendronat täglich und Placebo vergleichbar.

Unerwünschte Ereignisse, bei denen ein Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation von den Prüfärzten als möglich, wahrscheinlich oder sicher bewertet wurde, sind nachstehend aufgeführt, sofern sie in der Ein-Jahres-Studie mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in beiden Behandlungsgruppen auftraten oder in den Drei-Jahres-Studien mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % bei den mit Alendronat 10 mg/Tag behandelten Patienten und häufiger als bei den Patienten, die Placebo erhielten, auftraten:

	Ein-Jahres-Studie		Drei-Jahres-Studien	
	Alendronat 1-mal wöchentlich 70 mg (n=519) %	Alendronat 10 mg/Tag (n=370) %	Alendronat 10 mg/Tag (n=196) %	Placebo (n=397) %
Gastrointestinaltrakt				
Abdominal-schmerzen	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
Saures Aufstoßen	1,9	2,4	2,0	4,3
Übelkeit	1,9	2,4	3,6	4,0
Aufgetriebenes Abdomen	1,0	1,4	1,0	0,8
Obstipation	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarrhö	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysphagie	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulenz	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
Magengeschwür	0,0	1,1	0,0	0,0
Oesophagusulkus	0,0	0,0	1,5	0,0
Bewegungsapparat				
Schmerzen am Bewegungsapparat (Knochen, Muskeln oder Gelenke)	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskelkrämpfe	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurologisch				
Kopfschmerzen	0,4	0,3	2,6	1,5

In einer einjährigen Unbedenklichkeitsstudie, durchgeführt nach der Markteinführung, berichteten die Prüfärzte im Zusammenhang mit der Einnahme von Binosto, gepufferte Alendronatlösung zum Einnehmen, über die folgenden unerwünschten Ereignisse, die bei ≥ 0,5 % der Patientinnen auftraten:

	Ein-Jahres-Studie, einarmig, Beobachtungsstudie bei post-menopausalen Frauen mit Osteoporose
	Alendronat, 1-mal wöchentlich 70 mg, gepufferte Lösung zum Einnehmen (n=1028) %
Gastrointestinaltrakt	
Abdominalschmerzen	2.0
Dyspepsie	2.7
Gastro-oesophagale Refluxkrankheit	2.4
Übelkeit	2.2
Aufgetriebenes Abdomen	0.6
Gastritis	0.9
Bewegungsapparat	
Schmerzen am Bewegungsapparat (Knochen, Muskeln oder Gelenke)	1.2

Folgende Nebenwirkungen der oralen Alendronat-Tabletten wurden während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet:

	Nebenwirkungen				
	Sehr häufig (≥1/10)	**Häufig** (≥ 1/100, < 1/10)	**Gelegentlich** (≥1/1.000, <1/100)	**Selten** (≥1/10.000, <1/1.000)	**Sehr selten** (<1/10.000)
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlich-keitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem	
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen				Symptomatische Hypokalzämie, häufig bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Faktoren[#].	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel[§]	Dysgeusie[§]		
Augen-erkrankungen			Augen-entzündung (Uveitis, Skleritis oder Episkleritis)		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo[§]			
[‡]Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts		Abdominal-schmerzen, Dyspepsie, Obstipation, Diarrhö, Flatulenz, Oesophagus-ulkus*, Dysphagie*, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen	Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis*, ösophageale Erosionen*, Meläna[§]	Ösophagusstriktur*, oropharyngeale Ulzerationen*, obere gastrointestinale PUBs (Perforationen, Ulzera, Blutungen)[#]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes		Alopezie[§], Pruritus[§]	Hautauschlag, Erythem	Ausschlag mit Photosensitivität, schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse[+]	
Skelett-muskulatur,	Muskulo-skelettale	Gelenk-schwellung[§]		Osteonekrose des Kiefers[#+], atypische	Knochennekrose des äußeren

	Nebenwirkungen				
	Sehr häufig (≥1/10)	**Häufig** (≥ 1/100, < 1/10)	**Gelegentlich** (≥1/1.000, <1/100)	**Selten** (≥1/10.000, <1/1.000)	**Sehr selten** (<1/10.000)
Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	(Knochen-, Muskel- oder Gelenk-) Schmerzen, manchmal schwer-wiegend[#§]			subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)	Gehörgangs (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphospho-nate)[#]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreich-ungsort		Asthenie[§], peripheres Ödem[§]	Vorübergehende Symptome einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), üblicherweise bei Therapie-beginn[§].		

[#]*Siehe Abschnitt 4.4*
[§]*Häufigkeit in klinischen Studien waren zwischen Arzneimittel und Placebo-Gruppe ähnlich.*
**Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4*
[+]*Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung beobachtet. Die Häufigkeit „selten" wurde auf Grundlage relevanter klinischer Studien geschätzt.*
‡Diese Nebenwirkungen wurden bei Behandlung mit der Tablettenform beobachtet und müssen nicht alle für Binosto 70 mg gelten, die als gepufferte Lösung zum Einnehmen genommen wird.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Abt. Pharmakovigilanz,
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,
D-53175 Bonn,
Website: http://www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome
Infolge einer oralen Überdosierung können Hypokalzämie, Hypophosphatämie und Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt wie Magenverstimmung, Sodbrennen, Ösophagitis, Gastritis oder Ulzera auftreten.

Behandlung

Spezifische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosierung mit Alendronat liegen nicht vor. Milch oder Antazida sollten gegeben werden, um Alendronat zu binden. Wegen des Risikos einer ösophagealen Irritation sollten keine Maßnahmen zum Erbrechen eingeleitet werden und der Patient sollte sich vollständig aufrecht halten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate, ATC-Code: M05BA04

Wirkmechanismus
Der arzneilich wirksame Bestandteil in Binosto, Natriumalendronat, ist ein Bisphosphonat, das die osteoklastische Knochenresorption ohne direkten Effekt auf die Knochenbildung hemmt.

Präklinische Studien wiesen nach, dass sich Alendronat vorzugsweise an Stellen mit aktiver Resorption konzentriert. Die Osteoklastenaktivität wird gehemmt, während die Bildung und Bindung der Osteoklasten nicht beeinträchtigt wird. Unter der Behandlung mit Alendronat gebildeter Knochen ist von normaler Qualität.

Ösophageale Toxizität, die in Verbindung mit einer Alendronat-Behandlung auftritt, wird durch viele Faktoren beeinflusst. Scheinbar wird sie hauptsächlich durch lokale Reizungen der ösophagealen Schleimhaut durch kristalline Substanzen ausgelöst, was auch als Tabletten-Ösophagitis bekannt ist. Gastroösophagealer Säurereflux könnte ein gleichzeitig auftretender Faktor sein, da Säureneutralisierung eine der Hauptbehandlungsmethoden bei einer durch Alendronat verursachten Ösophagitis ist. Binosto Brausetablette, als gepufferte Lösung gegeben, wurde entwickelt, um Alendronat in einer trinkbaren Lösung mit hohem pH-Wert und säureneutralisierender Kapazität vollständig zu lösen, um die Anzahl ungelöster Alendronatpartikel, die mit den Schleimhäuten in Kontakt kommen, zu verringern und um konzentrierte Magensäure im Magen zu vermeiden, um dadurch mögliche Schäden bei ösophagealem Reflux zu verringern und dadurch die Verträglichkeit zu verbessern.

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose
Osteoporose ist definiert als Knochenmineraldichte (BMD) an Wirbelsäule oder Hüfte, die 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert für eine junge, normale Bevölkerung liegt, oder als vorliegende pathologische Fraktur unabhängig von der Knochenmineraldichte.

Die therapeutische Gleichwertigkeit von Alendronat 1-mal wöchentlich (n=519) und Alendronat 10 mg täglich (n=370) wurde in einer 1-jährigen Multizenterstudie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose gezeigt.

Die mittleren Anstiege der BMD (bone mineral density = BMD) der Lendenwirbelsäule betrugen 5,1 % (95 %-Konfidenzintervall (CI) 4,8 – 5,4 %) der Ausgangswerte in der Gruppe, die 70 mg Alendronat 1-mal wöchentlich erhielt und 5,4 % (95 %-Konfidenzintervall 5,0 – 5,8 %) der Ausgangswerte in der Gruppe, die 10 mg Alendronat 1-mal täglich erhielt. Die mittleren Anstiege der BMD in der Gruppe, die 70 mg Alendronat 1-mal wöchentlich erhielt und in der Gruppe, die 10 mg Alendronat 1-mal täglich erhielt, betrugen 2,3 % bzw. 2,9 % im Femurhals und 2,9 % bzw. 3,1 % in der Hüfte. Die beiden Behandlungsgruppen waren auch in Hinblick auf die gestiegene Knochendichte in anderen Teilen des Skeletts vergleichbar.

Die Wirkungen von Alendronat auf Knochenmasse und Frakturinzidenz bei postmenopausalen Frauen wurden in zwei Phase-III-Studien von identischem Design (n = 944) sowie in der Fraktur-Interventions-Studie (FIT: n = 6.459) untersucht.

In den ersten Wirksamkeitsstudien stieg die BMD unter 10 mg Alendronat täglich gegenüber Placebo nach drei Jahren um 8,8 %, 5,9 % und 7,8 % in der Wirbelsäule, Femurhals und Trochanter an. Die Gesamtkörper-BMD nahm ebenfalls signifikant zu. Bei den mit Alendronat behandelten Patientinnen war der Anteil mit einer oder mehreren Wirbelfrakturen um 48 % geringer (Alendronat 3,2 % versus Placebo 6,2 %). In den beiden Zwei-Jahres-Extensionen dieser Studien nahm die BMD in der Wirbelsäule und im Trochanter weiter zu. Außerdem blieb die BMD im Femurhals und im gesamten Körper erhalten.

Die FIT-Studie umfasste zwei placebokontrollierte Studien mit täglicher Einnahme von Alendronat (5 mg täglich für zwei Jahre und danach 10 mg täglich für ein oder zwei weitere Jahre).

• FIT 1: Eine Drei-Jahres-Studie an 2.027 Patientinnen mit mindestens einer vorbestehenden Wirbel-(Kompressions-)Fraktur. In dieser Studie reduzierte die tägliche Gabe von Alendronat das Auftreten von mindestens einer neuen Wirbelfraktur um 47 % (Alendronat 7,9 % gegenüber Placebo 15,0 %). Zusätzlich wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Hüftfrakturen (1,1 % gegenüber 2,2 %; Reduktion um 51 %) festgestellt.

• FIT 2: Eine Vier-Jahres-Studie an 4.432 Patientinnen mit einer niedrigen Knochenmasse, aber ohne vorbestehende Wirbelfraktur. In dieser Studie wurde in der Analyse der Subgruppe mit osteoporotischen Frauen (37 % der Gesamtpopulation, die nach der o. g. Definition an Osteoporose litten) ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von ≥ 1 Wirbelfraktur (2,9 % gegenüber 5,8 %; Reduktion um 50 %) und in der Inzidenz von Hüftfrakturen (Alendronat 1,0 % gegenüber Placebo 2,2 %; Reduktion um 56 %) beobachtet.

Klinische Wirksamkeit von Binosto Brausetabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
BC-118-07: Eine klinische Studie mit Binosto, durchgeführt mit 12 gesunden, weiblichen Probanden. Diese klinische Studie untersuchte die Magenentleerung und den pH-Wert im Magen nach der Anwendung einer konventionellen Tablette und Binosto Brausetablette mit hoher Pufferkapazität. Die gepufferte Lösung hat das Potenzial, die Magenverträglichkeit zu verbessern. Beide untersuchten Darreichungsformen passierten den Oesophagus schnell und es zeigten sich keine statistisch signifikanten oder physiologisch relevanten Unterschiede in der Geschwindigkeit der Magenentleerung.
Schleimhautkontakt mit Alendronat bei pH-Werten unter 3 reizt gastroösophageales Gewebe. Die Einnahme einer gewöhnlichen Tablette führte dazu, dass im Magen innerhalb von Minuten Alendronat unter einem pH Wert von 3 vorlag. Nach der Einnahme von Binosto stieg der pH-Wert im Magen im Allgemeinen auf einen Wert von ungefähr 5, blieb für 30 Minuten auf diesem Wert und sank dann allmählich ab. Die Zeit, die der pH-Wert im Magen benötigte, um unter 3 zu fallen, lag nach der Einnahme der Brausetabletten, im Vergleich zu der gewöhnlichen Tablette, signifikant höher.
Daher minimiert Binosto die Wahrscheinlichkeit der Exposition des Ösophagus (im Fall eines Reflux) und des Magens gegenüber angesäuertem Alendronat.

Unbedenklichkeitsstudie nach Markteinführung
Eine prospektive, nicht-interventionelle, einarmige, Unbedenklichkeitsstudie (GastroPASS) wurde an post-menopausalen Frauen (n= 1084) durchgeführt, die mit Binosto behandelt und routinemäßig über einen Zeitraum von 12 Monaten (±3 Monate) beobachtet wurden. Die kumulative Inzidenz aller auf den oberen Gastrointestinaltrakt bezogenen unerwünschten Ereignisse (AEs) betrug 9,6 % (8,0 % leichte, 1,5 % mäßige, 0,2 % schwere Intensität). Es gab keine Berichte über Ösophagitis, Ösophagus- oder Magengeschwüre und Duodenitis noch über eine Perforation im oberen Gastrointestinaltrakt, Blutungen oder Stenosen. Während der gesamten Studie wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Binosto beobachtet. Die mittlere Einnahmedauer von Binosto betrug 12,8 Monate. Die mittlere Gesamt-Compliance, basierend auf der Anzahl der fehlenden / eingenommenen Tabletten, betrug 94,8.

Laborwerte
In klinischen Studien wurden asymptomatische, leichte und vorübergehende Abnahmen des Serum-Kalziums und -Phosphats bei ca. 18 beziehungsweise 10 % der Patienten beobachtet, die Alendronat 10 mg/Tag einnahmen, gegenüber ca. 12 und 3 % derjenigen, die Placebo einnahmen.

Dennoch traten Abnahmen des Serum-Kalziums bis < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) und des Serum-Phosphats bis ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) in beiden Behandlungsgruppen mit ähnlicher Häufigkeit auf.

Kinder und Jugendliche
Natriumalendronat wurde bei einer kleinen Anzahl von Patienten unter 18 Jahren mit Osteogenesis imperfecta untersucht. Die Ergebnisse reichen nicht aus, um eine Anwendung von Natriumalendronat bei Kindern und Jugendlichen mit Osteogenesis imperfecta zu empfehlen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Bezogen auf eine intravenöse Referenzdosis betrug die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Alendronat-Tabletten bei Frauen 0,64 % für Dosen zwischen 5 und 70 mg nach nächtlichem Fasten und zwei Stunden vor Aufnahme eines standardisierten Frühstücks. Die Bioverfügbarkeit nahm entsprechend auf etwa 0,46 % und 0,39 % ab, wenn Alendronat eine oder eine halbe Stunde vor einem standardisierten Frühstück verabreicht wurde. In Osteoporosestudien war Alendronat wirksam, wenn es mindestens 30 Minuten vor dem ersten Essen oder Trinken des Tages verabreicht wurde.

Die Bioverfügbarkeit bei Binosto Brausetabletten entspricht der von Alendronat-Tabletten, aber die intraindividuelle Varianz bei der Exkretion (und dadurch bei der Resorption) ist für Brausetabletten geringer (CV 32,0 *vs.* 42,1 % kumulierte Exkretion in den ersten 48 Stunden, CV 37,5 *vs.* 45,6 % maximale Exkretionsrate).

Die Bioverfügbarkeit war minimal, wenn Alendronat mit oder bis zu zwei Stunden nach einem standardisierten Frühstück verabreicht wurde. Die gemeinsame Einnahme von Alendronat mit Kaffee oder Orangensaft reduzierte die Bioverfügbarkeit um etwa 60 %.

Bei gesunden Probanden führte die Einnahme von oralem Prednisolon (20 mg dreimal täglich über fünf Tage) zu keiner klinisch bedeutsamen Veränderung der Bioverfügbarkeit von Alendronat (Anstieg im Mittel im Bereich von 20 % bis 44 %).

Verteilung
Studien an Ratten haben ergeben, dass Alendronat sich nach intravenöser Gabe von 1 mg/kg vorübergehend in Weichteilgeweben verteilt, sich aber dann rasch in den Knochen umverteilt oder mit dem Urin ausgeschieden wird. Das mittlere Steady-State-Volumen der Verteilung beträgt – den Knochen ausgenommen – mindestens 28 Liter beim Menschen. Die Plasmakonzentrationen nach oralen therapeutischen Dosen des Arzneimittels sind zu niedrig für einen analytischen Nachweis (< 5 ng/ml). Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt ca. 78 %.

Biotransformation
Es gibt keine Hinweise darauf, dass Alendronat bei Mensch oder Tier metabolisiert wird.

Elimination
Nach intravenöser Gabe einer einzelnen Dosis von ^{14}C-Alendronat wurden etwa 50 % der radioaktiv markierten Substanz innerhalb von 72 Stunden mit dem Urin ausgeschieden und wenig oder keine Radioaktivität wurde in den Fäzes wiedergefunden. Nach intravenöser Gabe einer einzelnen Dosis von 10 mg betrug die renale Clearance von Alendronat 71 ml/min und die systemische Clearance überschritt nicht 200 ml/min. Die Plasmakonzentrationen fielen um mehr als 95 % innerhalb von sechs Stunden nach intravenöser Verabreichung. Die terminale Halbwertszeit beim Menschen wird unter Berücksichtigung der Freisetzung von Alendronat aus dem Skelett auf über zehn Jahre geschätzt. Alendronat wird bei Ratten nicht über das saure oder basische Transportsystem der Nieren ausgeschieden und daher wird nicht angenommen, dass es beim Menschen die Ausscheidung anderer Medikamente durch diese Transportsysteme beeinflusst.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Präklinische Studien haben gezeigt, dass das Arzneimittel, das nicht im Knochen abgelagert wird, schnell über den Urin ausgeschieden wird. Es wurden keine Hinweise auf eine Sättigung der Aufnahmefähigkeit des Knochens nach Langzeitdosierung von kumulativen intravenösen Dosen bis zu 35 mg/kg bei Tieren gefunden. Obwohl keine klinischen Daten darüber vorliegen, ist dennoch damit zu rechnen, dass die renale Elimination von Alendronat wie in den Tierversuchen auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert sein wird. Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine etwas erhöhte Kumulation von Alendronat im Knochen zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur allgemeinen Toxizität, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien an trächtigen Ratten zeigten, dass die Behandlung mit Alendronat mit einer durch eine Hypokalzämie bedingten Dystokie bei der Niederkunft einherging. In Studien, in denen Ratten hohe Dosen erhielten, war eine unvollständige Knochenbildung bei den Feten häufiger. Die Relevanz dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogencitrat
Citronensäure
Natriumhydrogencarbonat
Natriumcarbonat
Erdbeer-Aroma [Maltodextrin, Arabisches Gummi, Propylenglycol (E 1520), naturidentische Aromastoffe]
Acesulfam-Kalium
Sucralose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Brausetabletten stehen in Folienstreifen (Kombinationsfolie aus Papier/Polyethylen/Aluminium/Zink-Ionomer) mit 2 Brausetabletten zur Verfügung. Jeder Folienstreifen enthält 2 Brausetabletten jeweils in einer eigenen Einheit abgepackt.

Packungen mit 4 (N2), 12 (N3) oder 24 Brausetabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Nach Auflösen des Arzneimittels ist die Lösung klar bis leicht getrübt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Pharma GmbH
Heidenheimer Straße 55/1
89075 Ulm

Telefon: (0731) 7047-0

8. ZULASSUNGSNUMMER

83115.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Mai 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. März 2020

10. STAND DER INFORMATION

November 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Weitere Angaben:

Versionscode: F07.1