

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Binosto 70 mg compresse effervescenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa effervescente contiene alendronato sodico triidrato, equivalente a 70 mg di acido alendronico.

*Eccipiente con effetti noti:* Il quantitativo totale di sodio derivante sia dal principio attivo che dagli eccipienti in ogni compressa effervescente è 603 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa effervescente

Compresse effervescenti di colore bianco-biancastro, piatte, rotonde con un diametro di 25 mm e con bordi smussati. Dopo la dissoluzione la soluzione ha un pH di 4.8 - 5.4.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Binosto è indicato negli adulti per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale. Riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose raccomandata è di una compressa effervescente da 70 mg in monosomministrazione settimanale.

I pazienti devono essere informati che in caso di mancata assunzione della dose di Binosto 70 mg, devono assumere una compressa effervescente al mattino successivo al giorno in cui se ne sono accorti. Non si devono prendere due compresse effervescenti lo stesso giorno ma si deve ricominciare ad assumere una compressa effervescente una volta a settimana, nel giorno prescelto come stabilito in precedenza.

Non è stata stabilita la durata ottimale del trattamento con bifosfonati per l'osteoporosi. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata in ogni singolo paziente periodicamente in funzione dei benefici e rischi potenziali di Binosto, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

##### *Anziani*

Negli studi clinici non è stata dimostrata nessuna differenza legata all'età nei profili di efficacia o di

sicurezza dell'alendronato. Non è pertanto necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

#### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti con clearance della creatinina maggiore di 35 ml/min. L'alendronato non è raccomandato in pazienti con funzione renale compromessa quando la clearance della creatinina è minore di 35 ml/min, in quanto non vi sono esperienze in proposito.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Binosto nei bambini di età inferiore a 18 anni, non sono state stabilite. Questo medicinale non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 18 anni. I dati attualmente disponibili per l'acido alendronico nella popolazione pediatrica sono descritti nel paragrafo 5.1.

#### Modo di somministrazione

*Per ottenere un adeguato assorbimento dell'alendronato:* Binosto 70 mg deve essere assunto almeno 30 minuti prima di qualsiasi alimento, bevanda o medicinale della giornata, solamente con acqua di rubinetto. È probabile che altre bevande (inclusa l'acqua minerale), alimenti ed alcuni medicinali riducano l'assorbimento dell'alendronato (vedere paragrafo 4.5).

*Per facilitare il raggiungimento dello stomaco e di conseguenza minimizzare il rischio di irritazione locale ed esofagea e delle reazioni avverse correlate (vedere paragrafo 4.4):*

- Binosto 70 mg deve essere assunto solo dopo essersi alzati dal letto per iniziare la giornata, sciolto in mezzo bicchiere di acqua di rubinetto (non meno di 120 ml). Dissolvendo la compressa in acqua si produce una soluzione tamponata a pH 4.8 – 5.4. La soluzione tamponata deve essere bevuta quando ha terminato di frizzare e la compressa effervescente si è completamente sciolta dando origine ad una soluzione tamponata, da limpida a leggermente torbida, seguita da almeno 30 ml di acqua di rubinetto (un sesto di bicchiere). Può essere assunta ulteriore acqua di rubinetto.
- **I pazienti non devono deglutire la compressa effervescente non dissolta, non devono masticare la compressa effervescente o lasciare che la compressa effervescente si dissolva nella loro bocca a causa del rischio di irritazione orofaringea** (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
- Se la compressa non si dissolve completamente, la soluzione tamponata può essere mescolata finché non sia da limpida a leggermente torbida.
- I pazienti non devono distendersi per almeno 30 minuti dopo aver bevuto la soluzione orale e fintanto che non abbiano mangiato qualcosa.
- Binosto 70 mg non deve essere assunto al momento di coricarsi o prima di alzarsi dal letto all'inizio della giornata.
- Binosto 70 mg può essere dato a pazienti che non sono in grado o rifiutano di deglutire le compresse.

I pazienti devono assumere integratori di calcio e vitamina D se l'assunzione con la dieta non è adeguata (vedere paragrafo 4.4).

Binosto 70 mg non è stato studiato per il trattamento di osteoporosi indotta da glucocorticoidi.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità all'alendronato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Patologie dell'esofago e altri fattori che ritardano lo svuotamento esofageo, come stenosi o acalasia.
- Impossibilità a stare in piedi o seduti con il busto eretto per almeno 30 minuti.

- Ipocalcemia.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### *Reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore*

L'alendronato può causare irritazione locale della mucosa del tratto gastrointestinale superiore. A causa del potenziale peggioramento della patologia di base, si deve agire con cautela nel somministrare l'alendronato a pazienti con patologie attive a livello del tratto gastrointestinale superiore, quali disfagia, patologie esofagee, gastrite, duodenite, ulcere o con storia recente (entro l'anno precedente) di patologie gastrointestinali importanti quali ulcera peptica o sanguinamento gastrointestinale attivo o chirurgia del tratto gastrointestinale superiore esclusa la piloroplastica (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con esofago di Barrett già noto, i medici prescrittori devono valutare i benefici ed i rischi potenziali dell'alendronato su base individuale.

In pazienti in trattamento con l'alendronato sono state segnalate reazioni a carico dell'esofago (alcune gravi e con necessità di ospedalizzazione) quali esofagite, erosioni esofagee ed ulcere esofagee, raramente seguite da stenosi esofagee. Il medico deve, pertanto, fare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che indichi una possibile reazione esofagea ed avvisare il paziente di interrompere l'alendronato e rivolgersi ad un medico nel caso si verificano sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, dolore o gonfiore o dolore retrosternale, insorgenza o peggioramento di pirosi (vedere paragrafo 4.8).

Il rischio di eventi indesiderati gravi a livello esofageo sembra essere maggiore nei pazienti che non assumono l'alendronato in maniera appropriata e/o che continuano ad assumere l'alendronato dopo lo sviluppo di sintomi riferibili ad irritazione esofagea. È molto importante che il paziente conosca e comprenda bene le modalità di assunzione del medicinale (vedere paragrafo 4.2). Il paziente deve essere informato che se non vengono seguite queste precauzioni, può aumentare il rischio di problemi esofagei.

Mentre in ampi studi clinici condotti con le compresse di alendronato non è stato osservato un aumento del rischio, sono stati segnalati (dopo l'immissione in commercio del medicinale) rari casi di ulcere gastriche e duodenali, alcuni dei quali gravi ed associati a complicanze (vedere paragrafo 4.8).

##### *Osteonecrosi della mandibola/mascella*

L'osteonecrosi della mandibola/mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (inclusa l'osteomielite) è stata segnalata in pazienti oncologici in trattamento con regimi comprendenti i bifosfonati somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola/mascella è stata anche segnalata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bifosfonati orali.

Quando si valuta il rischio dell'individuo di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella devono essere presi in considerazione i seguenti fattori di rischio:

- potenza del bifosfonato (la più alta per l'acido zoledronico), via di somministrazione (vedere sopra) e dose cumulativa.
- cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, inibitori dell'angiogenesi, fumo.
- un'anamnesi di malattia odontoiatrica, scarsa igiene orale, malattia periodontale, procedure odontoiatriche invasive e protesi dentarie con scarsa aderenza.

Prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati in pazienti in condizione di salute dentale scadente deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure

odontoiatriche preventive.

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure odontoiatriche invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato un'osteonecrosi della mandibola/mascella durante la terapia con i bifosfonati, la chirurgia odontoiatrica può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di procedure odontoiatriche, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella. Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio.

Durante il trattamento con i bifosfonati, tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi a periodici controlli odontoiatrici, e a segnalare qualsiasi tipo di sintomo orale quale mobilità dentale, dolore, o gonfiore.

#### *Osteonecrosi del canale uditivo esterno*

È stata segnalata osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bifosfonati, prevalentemente in associazione a terapie di lungo termine. Tra i possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattati con bifosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

#### *Dolore muscoloscheletrico*

Nei pazienti trattati con bifosfonati sono stati segnalati dolori ossei, articolari e/o muscolari. Nell'esperienza post-marketing questi sintomi sono stati raramente gravi e/o hanno causato disabilità (vedere paragrafo 4.8). I tempi di esordio dei sintomi sono risultati variabili da un giorno a diversi mesi dall'inizio del trattamento. Nella maggior parte dei pazienti l'interruzione del trattamento ha dato luogo ad un sollievo dai sintomi. A seguito di una nuova somministrazione dello stesso farmaco o di un altro bifosfonato, un sottogruppo di pazienti è andato incontro ad una ricaduta dei sintomi.

#### *Fratture atipiche del femore*

Sono state segnalate fratture atipiche sotto trocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bifosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze di diagnostica per immagini di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con i bifosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. È stata segnalata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bifosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

Durante il trattamento con i bifosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di un'incompleta frattura del femore.

### *Metabolismo osseo e minerale*

Si devono considerare con attenzione cause di osteoporosi diverse dalla carenza di estrogeni e dall'età o dall'uso dei glucocorticoidi.

L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con l'alendronato (vedere paragrafo 4.3). Anche altri disordini del metabolismo minerale (come una carenza di vitamina D e ipoparatiroidismo) devono essere trattati adeguatamente prima di iniziare il trattamento con Binosto. In pazienti affetti da queste condizioni cliniche deve essere effettuato il monitoraggio dei livelli del calcio sierico e dei sintomi di ipocalcemia nel corso della terapia con Binosto 70 mg.

A causa dell'effetto positivo dell'alendronato sull'incremento della mineralizzazione dell'osso, possono verificarsi diminuzioni dei livelli sierici del calcio e dei fosfati specialmente nei pazienti che assumono glucocorticoidi nei quali l'assorbimento del calcio può essere ridotto. Tali diminuzioni sono usualmente limitate ed asintomatiche. Vi sono state tuttavia rare segnalazioni di ipocalcemia sintomatica, occasionalmente grave e spesso a carico di pazienti con condizioni predisponenti (es.: ipoparatiroidismo, deficit di vitamina D e malassorbimento del calcio).

Nei pazienti che ricevono glucocorticoidi è particolarmente importante garantire un adeguato apporto di calcio e vitamina D.

Questo medicinale contiene 603 mg di sodio per dose, equivalente al 30% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Binosto è quindi considerato ad alto contenuto di sodio. Questo deve essere tenuto particolarmente in considerazione per quei pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

È probabile che cibo e bevande (inclusa l'acqua minerale), integratori di calcio, antiacidi e altri medicinali per somministrazione orale, se assunti contemporaneamente all'alendronato, interferiscano con l'assorbimento di quest'ultimo. Di conseguenza, i pazienti devono lasciare trascorrere almeno 30 minuti dall'assunzione dell'alendronato prima dell'assunzione di qualsiasi altro medicinale per via orale (vedere i paragrafi 4.2 e 5.2).

Non ci si aspetta nessuna altra interazione di rilevanza clinica con medicinali. Durante gli studi clinici un certo numero di pazienti hanno assunto estrogeni (per via intravaginale, transdermica o orale) mentre assumevano l'alendronato. Non sono state identificate reazioni avverse attribuibili al loro uso concomitante.

Poiché l'uso dei Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei (FANS) è associato con irritazione gastrointestinale, si deve usare cautela durante il trattamento concomitante con l'alendronato.

Sebbene non siano stati condotti studi specifici di interazione, l'alendronato è stato utilizzato in studi clinici in concomitanza con un'ampia gamma di medicinali senza evidenza di interazioni cliniche avverse.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### *Gravidanza*

I dati relativi all'uso di alendronato in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. L'alendronato ha causato distocia dovuta all'ipocalcemia nei ratti in gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Binosto non deve essere usato durante la gravidanza.

#### *Allattamento*

Non è noto se l'alendronato/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Binosto non deve essere usato da donne che allattano.

#### *Fertilità*

I bifosfonati sono incorporati nella matrice dell'osso, dalla quale sono gradualmente rilasciati nell'arco di anni. Il quantitativo di bifosfonati incorporati nell'osso dell'adulto, e quindi, il quantitativo disponibile per il rilascio nella circolazione sistemica, è direttamente correlato alla dose e alla durata dell'uso di bifosfonati (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati sul rischio fetale nell'uomo. Tuttavia, vi è un rischio teorico di danno fetale, principalmente scheletrico, se una donna rimane incinta dopo aver completato un ciclo di terapia con i bifosfonati. Non è stato studiato l'impatto sul rischio di variabili quali il tempo che intercorre tra la cessazione della terapia con i bifosfonati e il concepimento, il tipo di bifosfonato usato, e la via di somministrazione (via endovenosa nei confronti della via orale).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Binosto non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti possono manifestare alcune reazioni avverse (per esempio offuscamento della vista, capogiro e grave dolore osseo grave, muscolare o articolare (vedere paragrafo 4.8)) che possono alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

In uno studio di un anno in donne in post-menopausa con osteoporosi, il profilo globale di sicurezza dell'alendronato 70 mg una volta alla settimana (n = 519) e dell'alendronato 10 mg/die (n = 370) sono risultati simili.

In due studi di 3 anni con pressappoco lo stesso disegno, in donne in post-menopausa (alendronato 10 mg: n = 196, placebo: n = 397), il profilo di sicurezza totale dell'alendronato 10 mg e quello del gruppo placebo sono risultati simili.

Le reazioni avverse segnalate dagli sperimentatori quali di correlazione al medicinale possibile, probabile o certa sono presentate di seguito se avvenivano in >1% in uno dei gruppi trattati nello studio di un anno, o in >1% dei pazienti trattati con l'alendronato 10 mg/die e con un'incidenza maggiore rispetto ai pazienti trattati con placebo negli studi di tre anni.

	STUDIO DI 1 ANNO		STUDIO DI 3 ANNI	
	Alendronato 70 mg una volta alla settimana	Alendronato  10 mg/die	Alendronato  10mg/die	Placebo
	(n=519)	(n=370)	(n=196)	(n=397)
	%	%	%	%

Gastro-intestinali				
dolore addominale	3.7	3.0	6.6	4.8
dispepsia	2.7	2.2	3.6	3.5
rigurgito acido	1.9	2.4	2.0	4.3
nausea	1.9	2.4	3.6	4.0
distensione addominale	1.0	1.4	1.0	0.8
stipsi	0.8	1.6	3.1	1.8
diarrea	0.6	0.5	3.1	1.8
disfagia	0.4	0.5	1.0	0.0
flatulenza	0.4	1.6	2.6	0.5
gastrite	0.2	1.1	0.5	1.3
ulcera gastrica	0.0	1.1	0.0	0.0
ulcera esofagea	0.0	0.0	1.5	0.0
Muscoloscheletriche				
dolore muscoloscheletrico (osseo, muscolare o articolare)	2.9	3.2	4.1	2.5
crampi muscolari	0.2	1.1	0.0	1.0
Neurologici				
cefalea	0.4	0.3	2.6	1.5

In uno studio post-autorizzativo di sicurezza di un anno gli sperimentatori hanno riportato relativamente a Binosto, una soluzione orale tamponata di alendronato, i seguenti eventi avversi in  $\geq 0.5$  % dei pazienti:

**Studio osservazionale di un anno, a singolo braccio, su donne in post-menopausa con osteoporosi**

alendronato, soluzione orale tamponata  
una volta alla settimana 70 mg  
(n=1028)  
%

<i>Gastro-intestinali</i>	
dolore addominale	2.0
dispepsia	2.7
malattia da reflusso gastroesofageo	2.4
nausea	2.2
distensione addominale	0.6
gastrite	0.9
<i>Muscoloscheletrici</i>	
dolore muscoloscheletrico (osseo, muscolare o articolare)	1.2

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate durante gli studi clinici e/o l'uso post-marketing delle compresse di alendronato per uso orale:

	Reazioni avverse				Molto Raro (<1/10.000)
	Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Comune ( $\geq 1/100$ , < 1/10)	Non comune ( $\geq 1/1000$ , < 1/100)	Raro ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1000)	

Disturbi del sistema immunitario				reazioni di ipersensibilità incluse orticaria e angioedema	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:				ipocalcemia sintomatica, spesso in associazione con condizioni predisponenti <sup>#</sup> .	
Patologie del sistema nervoso:		cefalea, capogiro <sup>§</sup>	disgeusia <sup>§</sup>		
Patologie dell'occhio			infiammazione dell'occhio (uveite, sclerite, o episclerite)		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		vertigine <sup>§</sup>			
‡Patologie gastrointestinali		dolore addominale, dispepsia, stipsi, diarrea, flatulenza, ulcera esofagea*, disfagia*, distensione addominale, rigurgito acido	nausea, vomito, gastrite, esofagite*, erosioni esofagee*, melena <sup>§</sup>	stenosi esofagea*, ulcerazione orofaringea*, SUP (Sanguinamento, Ulcere, Perforazione) del tratto gastrointestinale superiore <sup>#</sup>	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		alopecia <sup>§</sup> , prurito <sup>§</sup>	eruzione cutanea, eritema	Eruzione cutanea con fotosensibilità, reazioni cutanee gravi inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica <sup>+</sup>	
Patologie del sistema muscoloscheletrico (osseo, muscolare o articolare) del tessuto connettivo	dolore muscoloscheletrico (osseo, muscolare o articolare) che talvolta è	gonfiore delle articolazioni <sup>§</sup>		Osteonecrosi della mandibola/mascella <sup>#+</sup> , fratture atipiche sottotrocanteric	Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bifosfonati)



e delle ossa	grave <sup>#§</sup>			he e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bifosfonati)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		astenia <sup>§</sup> , edema periferico <sup>§</sup>	sintomi transitori come da risposta della fase acuta (mialgia, malessere e raramente febbre), tipicamente associati all'inizio del trattamento <sup>§</sup> .		

#Vedere paragrafo 4.4

§ La frequenza negli studi clinici è stata simile sia nel gruppo trattato con medicinale che in quello trattato con placebo.

\* Vedere paragrafi 4.2 e 4.4

+ Questa reazione avversa è stata identificata tramite il monitoraggio post-marketing. La frequenza di "raro" è stata stimata in base a studi clinici rilevanti

‡ Queste reazioni avverse sono state identificate con la formulazione in compresse e potrebbero non essere applicabili a Binosto 70 mg, che è assunto come una soluzione orale tamponata.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

L'ipocalcemia, l'ipofosfatemia e le reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore, quali disturbi gastrici, pirosi gastrica, esofagite, gastrite o ulcera, possono essere la conseguenza di un sovradosaggio orale.

##### *Gestione*

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento di un sovradosaggio con l'alendronato. Si devono somministrare latte o antiacidi che si legano all'alendronato. A causa del rischio di irritazione esofagea, non indurre il vomito e il paziente deve rimanere rigorosamente con il busto eretto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

#### ***Categoria farmacoterapeutica:***

Farmaci che agiscono su struttura ossea e mineralizzazione, biosfonati  
Codice ATC: M05BA04

### *Meccanismo d'azione*

Il principio attivo di Binosto 70 mg è l'alendronato sodico triidrato.

È un bifosfonato che agisce come un inibitore del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti senza effetto diretto sulla formazione dell'osso. Studi preclinici hanno mostrato che l'alendronato si localizza in maniera preferenziale nei siti di riassorbimento attivo. Viene inibita l'attività, ma il reclutamento e l'adesione degli osteoclasti non sono alterati. Il tessuto osseo formatosi durante il trattamento con l'alendronato è qualitativamente normale.

La tossicità esofagea associata al trattamento con alendronato, nota anche come esofagite da farmaco, è un effetto multifattoriale che sembra essere mediato principalmente da irritazioni locali della mucosa esofagea a causa di una sostanza cristallina. Il reflusso acido gastroesofageo potrebbe essere un fattore di rischio concomitante, poichè il blocco dell'acidità è uno dei principali trattamenti quando si verifica un'esofagite associata all'alendronato. Binosto 70 mg compresse effervescenti, somministrato come una soluzione tamponata, è stato sviluppato per solubilizzare completamente l'alendronato in una soluzione bevibile a pH elevato e capacità di neutralizzare l'acido, per minimizzare il contatto dell'alendronato particolato con la mucosa e per prevenire la presenza nello stomaco della forte acidità gastrica, diminuendo il danno potenziale in casi di reflusso esofageo ed in modo da migliorare la tolleranza.

### *Trattamento dell'osteoporosi in post-menopausa*

**L'osteoporosi è definita come una densità minerale ossea (DMO) della colonna o dell'anca 2,5 DS (deviazioni standard) al di sotto del valore medio di una popolazione giovane normale o come una precedente frattura da fragilità, indipendente dalla DMO.**

L'equivalenza terapeutica dell'alendronato 70 mg in monosomministrazione settimanale (n=519) e l'alendronato 10 mg/die (n=370) è stata dimostrata in uno studio multicentrico di un anno su donne in post-menopausa con osteoporosi. Gli aumenti medi di DMO dal basale a livello del tratto lombare ad un anno sono stati del 5,1 % (95 % IC 4,8, 5,4 %) nel gruppo trattato con 70 mg in monosomministrazione settimanale e del 5,4 % (95 % IC 5,0, 5,8 %) nel gruppo trattato con 10 mg/die. Gli aumenti medi della DMO sono stati del 2,3 % e del 2,9 % a livello del collo del femore e del 2,9 % e 3,1 % in tutta l'anca, rispettivamente per i gruppi trattati con 70 mg in monosomministrazione settimanale e 10 mg una volta al giorno. I due gruppi di trattamento sono risultati simili anche riguardo agli incrementi di DMO in altri distretti ossei.

Gli effetti dell'alendronato sulla massa ossea e sull'incidenza di fratture nelle donne in post- menopausa sono stati esaminati in due studi iniziali sull'efficacia, di disegno identico (n=994) e nel Fracture Intervention Trial (FIT: n=6.459).

Negli studi iniziali sull'efficacia, gli aumenti medi della densità minerale ossea (DMO) con l'alendronato 10 mg/die confrontati con il placebo a tre anni sono stati dell'8,8 %, 5,9 % e 7,8 % a livello rispettivamente della colonna vertebrale, del collo del femore e del trocantere. Anche la DMO dell'organismo *in toto* è aumentata in maniera significativa. C'è stata una riduzione del 48 % (alendronato 3,2 % vs placebo 6,2 %) nella proporzione di pazienti trattati con l'alendronato con una o più fratture vertebrali rispetto a quelli trattati con il placebo. Nell'estensione a due anni di questi studi, la DMO ha continuato ad aumentare a livello della colonna vertebrale e del trocantere e si è mantenuta stabile a livello del collo del femore e dell'organismo *in toto*.

Il FIT è costituito da due studi controllati con placebo su alendronato una volta al giorno (5 mg al giorno per due anni e 10 mg al giorno per uno o due ulteriori anni):

- FIT 1: uno studio di tre anni su 2.027 pazienti con almeno una frattura vertebrale (da compressione) al basale. In questo studio, l'assunzione giornaliera dell'alendronato ha ridotto l'incidenza di  $\geq 1$  nuova frattura vertebrale del 47 % (alendronato 7,9 % vs placebo 15,0 %). È stata inoltre rilevata una riduzione statisticamente significativa nell'incidenza di fratture dell'anca (1,1 % vs 2,2 %, una riduzione del 51 %).
- FIT 2: uno studio di quattro anni su 4.432 pazienti con ridotta massa ossea ma senza fratture vertebrali al basale. In questo studio è stata osservata una differenza significativa nell'analisi del sottogruppo di donne osteoporotiche (37 % della popolazione globale dello studio, con osteoporosi secondo la definizione di cui sopra) nell'incidenza di  $\geq 1$  frattura vertebrale (2,9 % vs 5,8 %, una riduzione del 50 %) e nell'incidenza di fratture dell'anca (alendronato 1,0 % vs placebo 2,2 %, una riduzione del 56 %).

#### *Efficacia clinica di Binosto 70 mg compresse effervescenti per soluzione orale*

BC-118-07: uno studio clinico con Binosto 70 mg eseguito in 12 volontari sani di sesso femminile. Questo studio clinico ha valutato lo svuotamento gastrico ed il pH gastrico dopo la somministrazione di una compressa convenzionale e di Binosto 70 mg, compressa effervescente, con una elevata capacità tamponante. La soluzione tamponata ha la potenzialità di migliorare la tolleranza gastrica. Entrambe le formulazioni testate liberavano rapidamente l'esofago e non c'erano differenze statisticamente significative o fisiologicamente rilevanti nei tempi di svuotamento gastrico.

L'esposizione della mucosa all'alendronato ad un pH minore di 3 è irritante per il tessuto gastroesofageo. L'ingestione di una compressa convenzionale ha comportato la presenza dell'alendronato nello stomaco ad un pH minore di 3 entro pochi minuti. Dopo la somministrazione di Binosto 70 mg, il pH gastrico generalmente aumentava a circa 5 e rimaneva ad un plateau per 30 minuti, poi diminuiva gradualmente. Il tempo necessario per il pH gastrico per scendere sotto 3, dopo l'ingestione del medicinale, era significativamente più alto con le compresse effervescenti, rispetto alla compressa convenzionale.

Pertanto Binosto 70 mg minimizza la possibilità di esposizione dell'esofago (in caso di reflusso) e dello stomaco all'alendronato acidificato.

#### *Studio post autorizzativo di sicurezza*

Uno studio di sicurezza, prospettico, non interventistico, a singolo braccio (GastroPASS) è stato condotto su donne in post-menopausa (n= 1084), trattate con Binosto, che sono state seguite nella pratica clinica di routine per 12 mesi ( $\pm 3$  mesi). L'incidenza cumulativa di tutti gli eventi avversi correlati del tratto gastrointestinale superiore è stata del 9.6% (8.0% lieve, 1.5% moderata, 0.2% di intensità severa).

Non ci sono state segnalazioni di esofagite, ulcera esofagea o gastrica e duodenite né di perforazione del tratto gastrointestinale superiore, emorragia o stenosi. Non sono stati osservati effetti indesiderati gravi correlati a Binosto durante lo studio. Il periodo medio di trattamento con Binosto è stato di 12.8 mesi. La compliance complessiva media, basata sul numero di compresse non assunte, è stata di 94.8

#### *Dati di laboratorio*

Negli studi clinici, sono state osservate riduzioni asintomatiche, lievi e transitorie del calcio e del fosfato sierici rispettivamente nel 18 % e nel 10 % circa dei pazienti trattati con l'alendronato 10 mg/die rispetto a 12 % e 3 % circa di quelli trattati con placebo. Tuttavia, le incidenze delle riduzioni del calcio sierico fino a valori  $< 8,0$  mg/dl (2,0 mmol/l) e del fosfato sierico fino a valori di  $\leq 2,0$  mg/dl (0,65 mmol/l) rilevate nei due gruppi di trattamento sono risultate simili.

#### *Popolazione pediatrica*

L'alendronato sodico è stato studiato in un ristretto numero di pazienti al di sotto dei 18 anni di età, con osteogenesi imperfetta. I risultati sono insufficienti per supportare l'uso di alendronato sodico in pazienti pediatriche con osteogenesi imperfetta.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

Rispetto a una dose endovenosa di riferimento, la biodisponibilità orale media dell'alendronato compresse nelle donne è stata dello 0,64% per dosi da 5 a 70 mg somministrate dopo una notte a digiuno e 2 ore prima di una colazione standard. Similmente la biodisponibilità si è ridotta a un valore stimato del 0,46% e del 0,39% quando l'alendronato è stato somministrato un'ora o mezz'ora prima di una colazione standard.

La biodisponibilità di Binosto 70 mg compresse effervescenti è equivalente a quella delle compresse di alendronato, ma la variazione intra-individuale nell'escrezione (e pertanto nell'assorbimento) è più piccola per le compresse effervescenti (escrezione cumulativa nelle prime 48 ore: CV 32.0 vs 42.1%, velocità massima di escrezione: CV 37.5 vs 45.6%).

Negli studi sull'osteoporosi, l'alendronato è risultato efficace quando somministrato almeno 30 minuti prima del primo alimento o bevanda della giornata.

La biodisponibilità è risultata trascurabile quando l'alendronato è stato assunto assieme a una colazione standard o fino a 2 ore dopo. La somministrazione concomitante dell'alendronato con caffè o succo d'arancia hanno ridotto la biodisponibilità di circa il 60%.

In volontari sani, il prednisone somministrato per via orale (20 mg tre volte al giorno per cinque giorni) non ha prodotto un cambiamento clinicamente significativo nella biodisponibilità orale dell'alendronato (un aumento medio compreso tra il 20% ed il 44%).

### *Distribuzione*

Studi nel ratto mostrano che l'alendronato si distribuisce temporaneamente nei tessuti molli dopo somministrazione endovenosa di 1 mg/kg, ma poi viene rapidamente ridistribuito nelle ossa o escreto nelle urine. Il volume medio di distribuzione allo steady state, escludendo le ossa, è di almeno 28 litri nell'uomo. Le concentrazioni plasmatiche del medicinale, dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, sono troppo basse per una valutazione analitica (<5 ng/ml). Il legame alle proteine plasmatiche nell'uomo è di circa il 78%.

### *Biotrasformazione*

Non vi è evidenza di metabolizzazione dell'alendronato negli animali o nell'uomo.

### *Eliminazione*

Dopo una singola dose per via endovenosa dell'alendronato radiomarcato con il <sup>14</sup>C, circa il 50% della radioattività viene escreta con le urine entro 72 ore e la radioattività riscontrata nelle feci è molto scarsa o nulla. La clearance renale dell'alendronato è di 71 ml/min dopo una dose endovenosa singola di 10 mg e la clearance sistemica non supera i 200 ml/min. Entro 6 ore dopo somministrazione endovenosa la concentrazione plasmatica diminuisce fino a oltre il 95%. A causa del rilascio dell'alendronato dallo scheletro, si stima che l'emivita terminale nell'uomo sia superiore ai 10 anni. Nei ratti l'alendronato non

viene escreto attraverso il sistema di trasporto acido-base dei reni e pertanto non ci si aspetta che interferisca con l'escrezione di altri medicinali attraverso questi sistemi nell'uomo.

#### *Compromissione renale*

Studi pre-clinici mostrano che il medicinale che non viene depositato nell'osso viene escreto rapidamente nelle urine. Non è stata dimostrata evidenza di saturazione dell'assorbimento da parte dell'osso dopo somministrazione cronica di dosi cumulative endovena fino a 35 mg/kg in animali. Sebbene non vi siano dati clinici disponibili, è probabile che, come negli animali, l'eliminazione dell'alendronato per via renale sia ridotta in pazienti con compromissione renale. Di conseguenza, un maggior accumulo di alendronato nelle ossa è prevedibile in soggetti con funzione renale compromessa (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno.

Studi nei ratti hanno dimostrato che il trattamento con l'alendronato durante la gravidanza era associato alla distocia delle femmine durante il parto, correlata all'ipocalcemia. Nelle sperimentazioni, i ratti che hanno ricevuto dosi elevate hanno mostrato un'aumentata incidenza di incompleta ossificazione fetale. Si ignora se ciò sia rilevante per l'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio citrato diidrato

Acido citrico anidro

Sodio idrogeno carbonato

Sodio carbonato anidro

Aroma fragola [maltodestrine (mais), gomma arabica, glicole propilenico (E 1520), sostanze aromatizzanti natura-identiche]

Acesulfame potassico

Sucralosio

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di Validità**

4 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nel confezionamento originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse effervescenti sono fornite in strip di fogli compositi (carta/polietilene/alluminio/ionomero

di zinco), con 2 compresse effervescenti confezionate in strip unitari.

Confezioni da 4, 12 o 24 compresse effervescenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

L'aspetto del medicinale dopo la dissoluzione è una soluzione da limpida a leggermente torbida.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Abiogen Pharma S.p.A.

Via Meucci, 36

Ospedaletto - Pisa

#### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 040246011 "70 mg compresse effervescenti"

AIC n. 040246023 "70 mg compresse effervescenti"

AIC n. 040246035 "70 mg compresse effervescenti"

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Febbraio 2013

Data del rinnovo più recente: Marzo 2016

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**