

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Binosto 70 mg poretabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi poretabletti sisältää natriumalendronaattitrihydraattia määrän, joka vastaa 70 mg:aa alendronihappoa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi poretabletti sisältää 510 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Poretabletti.

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, tasainen poretabletti, jonka läpimitta on 25 mm ja jossa on viistoreunat. Liukenemisen jälkeen liuoksen pH on 4,8–5,4.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Binosto on tarkoitettu aikuisille postmenopausaalisen osteoporoosin hoitoon. Se pienentää nikama- ja lonkkamurtumien riskiä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on yksi 70 mg:n poretabletti kerran viikossa.

Potilaalle on annettava ohjeeksi, että jos hän on unohtanut ottaa Binosto 70 mg -annoksen, hänen tulee ottaa se seuraavana aamuna sen jälkeen, kun hän on huomannut asian.

Kahta poretablettia ei saa ottaa samana päivänä, vaan hoitoa on jatkettava alkuperäisen annostusohjeen mukaan ottamalla yksi poretabletti kerran viikossa valittuna viikonpäivänä.

Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoja osteoporoosin hoidossa ei ole määritelty. Kunkin potilaan hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti uudelleen hoidon hyötyjen ja riskien perusteella etenkin, jos hoito on jatkunut 5 vuotta tai kauemmin.

Iäkkäät

Kliinisissä tutkimuksissa ikä ei vaikuttanut alendronaatin teho- tai turvallisuusprofiiliin. Näin ollen annosta ei siis tarvitse muuttaa ikääntyneitä potilaita hoidettaessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on yli 35 ml/min. Alendronaattia ei suositella annettavaksi potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa ja joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 35 ml/min, koska tästä ei ole kokemusta.

Pediatriset potilaat

Binosto-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää alle 18 vuoden ikäisten lasten hoitoon. Alendronihapon käytöstä pediatrialle potilaille tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdassa 5.1.

Antotapa

Alendronaatin riittävän imeytymisen varmistaminen:

Binosto 70 mg on otettava vähintään 30 minuuttia ennen päivän ensimmäisen ruoan, juoman tai muun lääkevalmisteen nauttimista pelkän veden kera. Muut juomat (myös kivennäisvesi) kuin vesi, ruoka ja eräät lääkevalmisteet todennäköisesti vähentävät alendronaatin imeytymistä (ks. kohta 4.5).

Lääkkeen mahalaukkuun kulkeutumisen helpottaminen ja siten paikallisen ja ruokatorveen kohdistuvan ärsytys-/haittavaikutusriskin pienentäminen (ks. kohta 4.4):

- Binosto 70 mg -poretabletti pitää ottaa aamuisin heti ylösnousun jälkeen liuotettuna puoleen lasilliseen (vähintään 120 ml:aan) tavallista vettä. Tabletin liuottaminen veteen muodostaa puskuriliuoksen, jonka pH on 4,8–5,4. Liuos juodaan, kun poreilu on loppunut ja poretabletti on liennut kokonaan kirkkaaksi tai hieman sameaksi puskuriliuokseksi. Tämän jälkeen on juotava vähintään 30 ml (kuudesosa lasillista) tavallista vettä. Tavallista vettä saa juoda tätä enemmänkin.
- **Poretablettia ei saa niellä liuottamattomana, sitä ei saa pureskella eikä sen saa antaa liueta suussa, koska tämä voi ärsyttää suunielua (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).**
- Jos poretabletti ei liukene täysin, puskuriliuosta voidaan sekoittaa, kunnes se on kirkasta tai hieman sameaa.
- Potilas ei saa asettua makuulle vähintään 30 minuuttiin liuoksen juomisen jälkeen eikä ennen päivän ensimmäistä ateriaa.
- Binosto 70 mg -poretabletteja ei saa ottaa nukkumaan mentäessä eikä aamulla ennen ylösnousua.
- Binosto 70 mg -poretabletteja voidaan antaa potilaille, jotka eivät kykene nielemään tabletteja tai eivät halua niellä niitä.

Potilaan on käytettävä kalsium- ja D-vitamiinilisä, jos hän ei saa näitä aineita riittävästi ravinnosta (ks. kohta 4.4).

Binosto 70 mg -poretablettia ei ole tutkittu glukokortikoidihoitoon liittyvän osteoporoosin hoidossa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys alendronaatille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Ruokatorven poikkeavuudet ja muut ruokatorven tyhjenemistä hidastavat tekijät, kuten striktuurat ja akalasia.
- Kyvyttömyys seistä tai istua pystyasennossa vähintään 30 minuuttia.
- Hypokalsemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ruoansulatuskanavan yläosan haittavaikutukset:

Alendronaatti voi ärsyttää ruoansulatuskanavan yläosan limakalvoja paikallisesti. Koska hoito voi pahentaa potilaan perussairautta, alendronaattia on annettava varoen potilaalle, jolla on ruoansulatuskanavan yläosan aktiivisia vaivoja, kuten nielemishäiriöitä, ruokatorvisairaus, mahatulehdus, pohjukaissuolitulehdus, haavaumia tai äskettäinen (edeltävän vuoden aikana) ruoansulatuskanavan vaikea sairaus, kuten peptinen haava tai ruoansulatuskanavan aktiivinen verenvuoto, tai jolle on tehty jokin muu ruoansulatuskanavan yläosan leikkaus kuin mahaportin laajennusleikkaus (ks. kohta 4.3). Jos potilaalla on diagnosoitu Barrettin ruokatorvi, lääkärin on punnittava alendronaatin hyötyjä ja riskejä kullekin potilaalle yksilöllisesti.

Alendronaattia saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen hoidon aikana ruokatorven reaktioita (joskus vaikeita ja sairaalahoitoa vaatineita), kuten ruokatorvitulehdusta, ruokatorven eroosioita ja haavaumia, joita on joissakin harvinaisissa tapauksissa seurannut ruokatorven striktuura. Siksi lääkärin on tarkkailtava potilasta sellaisten merkkien ja oireiden suhteen, jotka voivat viitata mahdolliseen ruokatorven reaktioon. Potilasta on kehoitettava lopettamaan alendronaatin käyttö ja hakeutumaan lääkäriin, jos hänelle kehittyy ruokatorven ärsytysoireita, kuten nielemishäiriöitä, nielemiskipua tai rintalastantakaista kipua, närästystä ensimmäistä kertaa tai närästyksen pahenemista (ks. kohta 4.8).

Ruokatorven vaikeiden haittavaikutusten riski vaikuttaa olevan muita suurempi niillä potilailla, joiden alendronaatin käyttö ei ole ohjeiden mukaista ja/tai jotka jatkavat alendronaatin ottamista ruokatorven ärsytykseen viittaavista oireista huolimatta. On erittäin tärkeää antaa potilaalle perusteelliset lääkkeenotto-ohjeet ja varmistaa, että hän myös ymmärtää ne (ks. kohta 4.2). Potilaalle on kerrottava, että ohjeiden noudattamatta jättäminen saattaa suurentaa ruokatorvivaivojen riskiä.

Vaikka alendronaattilla tehdyissä laajoissa kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu riskin suurenemista, joissakin harvoissa tapauksissa on (lääkkeen markkinoilletulon jälkeen) ilmoitettu mahalaukun ja pohjukaissuolen haavaumia. Osa niistä on ollut vaikeita, ja niihin on liittynyt komplikaatioita (ks. kohta 4.8).

Leukaluun kuolio

Leukaluun kuoliota, joka yleensä liittyy hampaanpoistoon ja/tai paikalliseen infekioon (mukaan lukien osteomyeliitti), on ilmoitettu esiintyneen bisfosfonaattihoitoa saaneilla syöpäpotilailla, etenkin kun valmiste annettiin laskimoon. Moni näistä potilaista sai myös kemoterapiaa ja kortikosteroideja. Leukaluun kuoliota on ilmoitettu esiintyneen myös osteoporoosipotilailla, jotka ovat saaneet bisfosfonaatteja suun kautta.

Arvioitaessa leukaluun kuolion riskiä yksittäisellä potilaalla on huomioitava seuraavat riskitekijät:

- bisfosfonaatin vaikutuksen voimakkuus (suurin tsoledronihapolla), antoreitti (ks. edellä) ja kumulatiivinen annos
- syöpä, kemoterapia, sädehoito, kortikosteroidit, angiogeneesin estäjät, tupakointi
- aiempi hammassairaus, huono suuhygienia, hampaan vieruskudoksen sairaus, kajoavat hammastoimenpiteet ja hammasproteesin huono istuvuus.

Jos potilaan hampaat ovat huonossa kunnossa, on ennen bisfosfonaattihoitoa harkittava hammastarkastusta ja sen yhteydessä asianmukaista ehkäisevää hammashoitoa.

Potilaan pitää hoidon aikana mahdollisuuksien mukaan välttää kajoavia hammastoimenpiteitä. Jos potilaalle kehittyy bisfosfonaattihoiton aikana leukaluun kuolio, hammaskirurgia saattaa pahentaa tilaa. Ei tiedetä, vähentääkö bisfosfonaattihoiton keskeyttäminen leukaluun kuolion riskiä potilaalla, joka tarvitsee hammastoimenpiteitä.

Hoitosuunnitelman tulee perustua hoitavan lääkärin kliiniseen arviointiin kullekin potilaalle koituvista hyödyistä ja riskeistä.

Potilasta on kehotettava bisfosfonaattihoidon aikana huolehtimaan hyvästä suuhygieniasta, käymään säännöllisesti hammastarkastuksissa ja ilmoittamaan kaikista mahdollisista suuoireista, kuten hampaiden heilumisesta, kivusta tai turvotuksesta.

Korvakäytävän osteonekroosi

Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu bisfosfonaattien käytön ja lähinnä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat mm. steroidien käyttö ja kemoterapia ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos bisfosfonaatteja käyttävällä potilaalla ilmenee korvaoireita, mukaan lukien krooninen korvatulehdus.

Luusto- ja lihaskipu

Bisfosfonaattihoidon saavilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen luu-, nivel- ja/tai lihaskipua. Valmisteen markkinoilletulon jälkeisen kokemuksen perusteella nämä oireet ovat olleet vain harvoin vaikeita ja/tai toimintakyvyttömyyteen johtavia (ks. kohta 4.8). Aika oireiden ilmaantumiseen vaihteli yhdestä päivästä useisiin kuukausiin hoidon aloittamisesta. Useimpien potilaiden oireet lievittyivät hoidon lopettamisen jälkeen. Osalla potilaista oireet uusiutuivat, kun hoito samalla lääkkeellä tai toisella bisfosfonaatilla aloitettiin uudestaan.

Epätavalliset reisiluun murtumat

Epätavallisia subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoidon osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumausten yhteydessä tai ilman traumaa, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat kuvantamisessa ensin rasisurumurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat ovat usein molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoidon saavilla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien on myös raportoitu paranevan huonosti. Potilailla, joilla epäillään epätavallista reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvioinnin ajaksi, ja keskeyttämissäätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon.

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätavallisen murtuman varalta.

Luun aineenvaihdunta ja mineraaliaineenvaihdunta

Myös muut osteoporoosin syyt kuin estrogeenin puutos, ikääntyminen ja glukokortikoidien käyttö on otettava huomioon.

Hypokalsemia on hoidettava ennen alendronaattihoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

Myös muut mineraaliaineenvaihdunnan häiriöt (kuten D-vitamiinin puutos ja lisäkilpirauhasten vajaatoiminta) on hoidettava tehokkaasti ennen Binosto-hoidon aloittamista. Jos potilaalla on jokin tällainen tila, seerumin kalsiumpitoisuutta ja hypokalsemian oireita on tarkkailtava Binosto 70 mg -porettablettihoidon aikana.

Koska alendronaatti lisää luun mineraalipitoisuutta, seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuudet saattavat pienentyä etenkin kortikosteroideja käyttävällä potilaalla, jolla kalsiumin imeytyminen saattaa olla

vähentynyt. Pitoisuudet pienenevät tavallisesti vain vähän ja oireettomasti. Joissakin harvoissa tapauksissa on kuitenkin ilmoitettu oireista hypokalsemiaa, joka on toisinaan ollut vaikea-asteista ja ilmennyt usein potilailla, joilla on jokin hypokalsemialle altistava tila (esim. lisäkilpirauhasten vajaatoiminta, D-vitamiinin puutos ja kalsiumin imeytymishäiriö). Potilaan kalsiumin ja D-vitamiinin riittävän saannin varmistaminen on erityisen tärkeää silloin, jos potilas käyttää myös kortikosteroideja.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 510 mg natriumia per annos, joka vastaa 26 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Potilaiden, joiden on noudatettava vähäsuolaista ruokavaliota, on erityisesti otettava tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaisesti otetut ruoka, juomat (myös kivennäisvedet), kalsiumlisävalmisteet, antasidit ja jotkin suun kautta otettavat lääkkeet häiritsevät todennäköisesti alendronaatin imeytymistä. Siksi alendronaatin ottamisen jälkeen on odotettava vähintään 30 minuuttia ennen minkään muun suun kautta otettavan lääkkeen ottamista (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Muita kliinisesti merkittäviä lääketyhteisvaikutuksia ei oletettavasti esiinny. Kliinisissä tutkimuksissa joukko potilaita sai estrogeenia (emättimeen, ihon läpi tai suun kautta) alendronaattihoidon aikana. Alendronaatin ja estrogeenin samanaikaisen käytön yhteydessä ei todettu haittavaikutuksia.

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyy ruoansulatuskanavan ärsytystä, niiden samanaikaisessa käytössä alendronaatin kanssa on noudatettava varovaisuutta.

Vaikka erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, kliinisissä tutkimuksissa alendronaatin kanssa käytettiin samanaikaisesti monia yleisesti määrättäviä lääkkeitä, eikä kliinisiä yhteisvaikutuksia havaittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja alendronaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Tiineille rotille annettu alendronaatti aiheutti hypokalsemiaan liittyneitä synnytyshäiriöitä (ks. kohta 5.3). Binosto-porettabletteja ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö alendronaatti/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Binosto-porettabletteja ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Bisfosfonaatit kerääntyvät luumatriksiin, josta ne vapautuvat vähitellen vuosien kuluessa. Aikuisen luustoon kerääntyneen bisfosfonaatin määrä ja siten takaisin verenkiertoon vapautettavissa oleva määrä ovat suorassa suhteessa bisfosfonaattiannokseen ja bisfosfonaattihoidon kestoon (ks. kohta 5.2). Ihmisen sikiölle koituvasta riskistä ei ole tietoa. Teoriassa hoito voi aiheuttaa sikiölle haittaa, erityisesti luustoon kohdistuvaa haittaa, jos nainen tulee raskaaksi bisfosfonaattihoidon loputtua. Ei ole tutkittu, miten riskiin vaikuttavat erilaiset muuttujat, kuten bisfosfonaattihoidon lopettamisesta hedelmöitymiseen kulunut aika, käytetty bisfosfonaatti ja antoreitti (anto laskimoon verrattuna anto suun kautta).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Binosto-valmisteella ei ole suoraa haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Potilailla voi esiintyä tiettyjä haittavaikutuksia (esimerkiksi näön sumenemista, huimausta ja voimakasta luu-, lihas- tai nivelkipua [ks. kohta 4.8]), jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Postmenopausaalisilla naisilla tehdyssä yksivuotisessa tutkimuksessa 519 naista sai alendronaattia 70 mg kerran viikossa ja 370 sai alendronaattia 10 mg vuorokaudessa: alendronaatin kokonaisturvallisuusprofiilit olivat samankaltaiset.

Postmenopausaalisilla naisilla tehdyissä kahdessa kolmivuotisessa tutkimuksessa, joissa tutkimusasetelmat olivat käytännössä samanlaiset, 10 mg/vrk -alendronaattiannoksen (n = 196) ja lumelääkkeen (n = 397) kokonaisturvallisuusprofiilit olivat samankaltaiset.

Seuraavassa taulukossa on lueteltu ne haittavaikutukset, joita tutkijat pitivät mahdollisesti, todennäköisesti tai varmasti lääkkeeseen liittyvinä ja joita yksivuotisessa tutkimuksessa ilmoitettiin vähintään 1 %:lla ainakin toisessa hoitoryhmässä tai joita kolmivuotisissa tutkimuksissa todettiin vähintään 1 %:lla 10 mg/vrk:n alendronaattiannosta saaneista potilaista ja useammin kuin lumelääkettä saaneilla potilailla:

	YHDEN VUODEN TUTKIMUS		KOLMEN VUODEN TUTKIMUKSET	
	alendronaatti 70 mg x 1/vk (n = 519) %	alendronaatti 10 mg/vrk (n = 370) %	alendronaatti 10 mg/vrk (n = 196) %	lumelääke (n = 397) %
Ruoansulatuselimistö				
Vatsakipu	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsia	2,7	2,2	3,6	3,5
Mahan suolahapon takaisinvirtaus	1,9	2,4	2,0	4,3
Pahoinvointi	1,9	2,4	3,6	4,0
Vatsan pingotus	1,0	1,4	1,0	0,8
Ummetus	0,8	1,6	3,1	1,8
Ripuli	0,6	0,5	3,1	1,8
Nielemishäiriö	0,4	0,5	1,0	0,0
Ilmavaivat	0,4	1,6	2,6	0,5
Mahatulehdus	0,2	1,1	0,5	1,3
Mahahaava	0,0	1,1	0,0	0,0
Ruokatorven haavauma	0,0	0,0	1,5	0,0
Luusto, lihakset ja sidekudos				

Luusto-, lihas- tai nivelkipu	2,9	3,2	4,1	2,5
Lihaskramppi	0,2	1,1	0,0	1,0
Hermosto				
Päänsärky	0,4	0,3	2,6	1,5

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja/tai valmisteen markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu myös seuraavia haittavaikutuksia:

Haittavaikutukset esitetään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$ mukaan lukien yksittäiset tapaukset)

	Haittavaikutukset				
	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyysoireet, myös nokkosihottuma ja angioedeema	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Oireinen hypokalsemia, usein liittyneenä muihin altistaviin tiloihin [#]	
Hermosto		Päänsärky, heitehuimaus [§]	Makuaistin häiriö [§]		
Silmät			Silmätulehdus (uveiitti, skleriitti tai episkleriitti)		
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus [§]			
⁺⁺ Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu, dyspepsia, ummetus, ripuli, ilmavaivat, ruokatorven haavauma*, nielemishäiriö*, vatsan pingotus, mahan suolahapon takaisinvirtaus	Pahoinvointi, oksentelu, mahatulehdus, ruokatorvitulehdus*, ruokatorven eroosiot*, meleena	Ruokatorven striktuura*, suunielun haavaumat*, ruoansulatuskanavan yläosan perforaatio, haavauma tai verenvuoto [#]	
Iho ja ihonalainen kudokset		Hiustenlähtö [§] , kutina [§]	Ihottuma, ihon punoitus	Valoherkkyyteen liittyvä ihottuma,	

				vaikeat ihoreaktiot, myös Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁺	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Luusto-, lihas- ja nivelkipu, joka on ajoittain vaikeasteista ^{#§}	Nivelturvotus [§]		Leukaluun osteonekroosi, epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) [#] ,	Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Voimattomuus [§] , ääreisturvotus [§]	Ohimenevät oireet, kuten akuutin vaiheen vasteessa (lihaskipu, sairaudentunne ja joskus harvoin kuume), joita tyypillisesti liittyy hoidon aloitukseen [§]		

[#]Ks. kohta 4.4.

[§] Kliinisissä tutkimuksissa esiintyvyys oli lääke- ja lumelääkeryhmissä samankaltainen.

^{*}Ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

⁺Tämä haittavaikutus raportoitiin markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa. Esiintyvyydeksi arvioitiin harvinainen merkityksellisten kliinisten tutkimusten perusteella.

⁺⁺Nämä haittavaikutukset tunnistettiin tablettilääkemuodon käytössä, eikä niitä välttämättä esiinny käytettäessä Binosto 70 mg -poretabelleja, jotka otetaan puskuroituna oraaliliuoksena.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suun kautta otettu yliannos voi aiheuttaa hypokalsemiaa, hypofosfatemiaa ja ruoansulatuskanavan yläosan haittavaikutuksia, kuten vatsavaivoja, närästystä, ruokatorvitulehduksen, mahatulehduksen tai peptisen haavan.

Hoito

Alendronaatin yliannoksen hoidosta ei ole saatavana spesifisiä tietoja. Potilaalle tulee antaa maitoa tai haponestolääkkeitä alendronaatin sitomiseksi. Ruokatorven ärsytysriskin vuoksi potilasta ei pidä oksennuttaa, ja potilaan tulee pysyä pystyasennossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

Luun rakenteeseen ja mineralisaatioon vaikuttavat lääkkeet, bisfosfonaatit
ATC-koodi: M05BA04

Vaikutusmekanismi

Binosto 70 mg -valmisteen vaikuttava aine on bisfosfonaatteihin kuuluva natriumalendronaattitrihydraatti. Se estää osteoklastien aikaansaamaa luun resorptiota vaikuttamatta suoraan luunmuodostukseen.

Prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että alendronaatti hakeutuu aktiivisiin luun resorptiokohtiin. Alendronaatti estää osteoklastien aktiivisuutta, mutta ei vaikuta osteoklastien aktivoitumiseen eikä kiinnittymiseen. Alendronaattihoidon aikana muodostunut luu on laadultaan normaalia.

Alendronaattihoidon liittyvä ruokatorveen kohdistuva toksisuus on monitekijäinen vaikutus, joka vaikuttaa olevan pääasiassa kiteisestä aineesta ruokatorven limakalvoon aiheutuneen paikallisen ärsytyksen välittämä vaikutus, joka tunnetaan myös nimellä lääke-esofagiitti. Ruokatorven refluksitauti saattaa olla myötävaikuttava tekijä, sillä alendronaattiin liittyvän esofagiitin yksi tärkeimmistä hoitomuodoista on happosalpaus. Binosto 70 mg -poretabletit otetaan puskuriliuksena, joka saadaan liuottamalla alendronaatti juotavaksi liuokseksi, jonka pH on korkea ja jolla on happoa neutraloiva vaikutus. Näin minimoidaan alendronaattipartikkelien pääsy kosketuksiin limakalvon kanssa ja estetään voimakkaan mahahapon vaikutukset mahalaukussa. Tämä vähentää mahdollisia vaurioita ruokatorven refluksitaudin yhteydessä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Postmenopausaalisen osteoporoosin hoito

Osteoporoosi määritellään tilaksi, jossa selkärangan tai lonkan luuntiheys (BMD) on 2,5 keskihajonnan yksikköä (SD) alle terveen nuoren väestön keskiarvosta tai jossa potilaalla on aiempi pienenevä luunmurtuma, luuntiheydestä riippumatta.

Postmenopausaalisille osteoporoosia sairastaneille naisille tehdyssä yksivuotisessa monikeskustutkimuksessa osoitettiin, että 70 mg alendronaattia kerran viikossa (n = 519) on hoidollisesti samanarvoinen kuin 10 mg alendronaattia vuorokaudessa (n = 370).

Vuoden hoidon jälkeen lannerangan luuntiheys oli lisääntynyt lähtötilanteesta keskimäärin 5,1 % (95 %:n luottamusväli: 4,8–5,4 %) 70 mg/vk -ryhmässä ja 5,4 % (95 %:n luottamusväli: 5,0–5,8 %) 10 mg/vrk -ryhmässä. Reisiluun kaulan luuntiheyden keskimääräinen lisäys oli 2,3 % 70 mg/vk -ryhmässä ja 2,9 % 10 mg/vrk -ryhmässä. Koko lonkan alueella luuntiheyden lisäys oli 2,9 %

70 mg/vk -ryhmässä ja 3,1 % 10 mg/vrk -ryhmässä. Myös luuntiheyden lisäykset muissa luustokohdissa olivat samankaltaisia kummassakin hoitoryhmässä.

Alendronaatin vaikutuksia postmenopausaalisten naisten luuntiheyteen ja luunmurtumien ilmaantuvuuteen tutkittiin kahdessa koeasetelmiltaan täysin samanlaisessa alkuvaiheen tehoa koskeneessa tutkimuksessa (n = 994) sekä Fracture Intervention Trial (FIT) -tutkimuksessa (n = 6 459).

Näissä alkuvaiheen tehoa koskeissa tutkimuksissa luuntiheyden lisäys oli kolmen vuoden jälkeen lumelääkkeeseen verrattuna alendronaatin 10 mg/vrk -ryhmässä 8,8 % selkärangassa, 5,9 % reisiluun kaulassa ja 7,8 % reisiluun sarvennoisessa. Myös koko luuston luuntiheys lisääntyi merkitsevästi. Niiden potilaiden osuus, joilla oli yksi tai useampi nikamamurtuma, väheni alendronaattiryhmässä 48 % (alendronaattiryhmässä 3,2 % vs lumelääkeryhmässä 6,2 %). Näiden tutkimusten kaksivuotisessa jatkoseurannassa selkärangan ja reisiluun sarvennoisen luuntiheys lisääntyi edelleen ja reisiluun kaulan ja koko luuston luuntiheys säilyi ennallaan.

FIT-tutkimus koostui kahdesta lumekontrolloidusta tutkimuksesta, joissa potilaat saivat alendronaattia päivittäin (5 mg/vrk 2 vuoden ajan ja 10 mg/vrk joko 1 tai 2 lisävuoden ajan).

- FIT 1: Kolmivuotinen tutkimus, jossa 2 027 potilaalla oli lähtötilanteessa vähintään yksi nikamamurtuma (puristusmurtuma). Tässä tutkimuksessa päivittäin otettu alendronaatti vähensi vähintään yhden uuden nikamamurtuman ilmaantuvuutta 47 % (alendronaatti 7,9 % vs. lumelääke 15,0 %). Lisäksi lonkkamurtumien ilmaantuvuudessa todettiin tilastollisesti merkitsevä vähenemä (1,1 % vs. 2,2 %, vähenemä 51 %).
- FIT 2: Nelivuotinen tutkimus, jossa 4 432 potilaalla oli pieni luumassa, mutta ei nikamamurtumaa lähtötilanteessa. Tässä tutkimuksessa havaittiin merkitsevä ero osteoporoosia sairastaneiden naisten ryhmässä (37 % koko tutkimusjoukosta, jolla oli edellä mainitun määritelmän mukaan osteoporoosi) vähintään yhden nikamamurtuman ilmaantuvuudessa (alendronaatti 2,9 %, lumelääke 5,8 %, vähenemä 50 %) ja lonkkamurtumien ilmaantuvuudessa (alendronaatti 1,0 %, lumelääke 2,2 %, vähenemä 56 %).

Binosto 70 mg -porettablettien kliininen teho

BC-118-07: Binosto 70 mg -porettableteilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa oli mukana 12 tervettä naistutkittavaa. Tässä kliinisessä tutkimuksessa selvitettiin mahalaukun tyhjenemistä ja mahalaukun pH-arvoa sen jälkeen, kun oli otettu tavanomainen tabletti tai Binosto 70 mg -porettabletti, jolla on suuri puskurivaikutus. Puskuriliuos voi parantaa siedettävyyttä mahalaukun osalta. Kumpikin tutkittu lääkemuoto ohitti ruokatorven nopeasti eikä mahalaukun tyhjenemisajoissa ollut tilastollisesti merkitseviä tai fysiologisesti oleellisia eroja.

Limakalvon altistuminen alendronaatille happamissa olosuhteissa (pH alle 3) ärsyttää mahalaukun ja ruokatorven kudosta. Tavanomaisen tabletin nielemisen jälkeen alendronaatti joutuu mahalaukun happamiin olosuhteisiin (pH alle 3) minuuttien kuluessa. Binosto 70 mg -porettablettien ottamisen jälkeen mahalaukun pH nousi tavallisesti noin arvoon 5, pysyi muuttumattomana 30 minuuttia ja laski sen jälkeen asteittain. Aika mahalaukun olosuhteiden happamoitumiseen (pH:n laskuun alle arvon 3) lääkkeen ottamisen jälkeen oli poretablettien ottamisen jälkeen merkittävästi pidempi kuin tavanomaisten tablettien ottamisen jälkeen.

Binosto 70 mg -porettabletit näin ollen minimoivat ruokatorven (refluksitaudin yhteydessä) ja mahalaukun altistumisen happamoituneelle alendronaatille.

Laboratorioarvot

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin oireetonta, lievää ja ohimenevää seerumin kalsiumpitoisuuden pienenemistä noin 18 %:lla ja seerumin fosfaattipitoisuuden pienenemistä noin 10 %:lla alendronaattia 10 mg/vrk saaneista potilaista sekä vastaavasti noin 12 %:lla ja 3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Sen sijaan seerumin kalsiumpitoisuus pieneni arvoon $< 2,0$ mmol/l ($< 8,0$ mg/dl) ja seerumin fosfaattipitoisuus arvoon $\leq 0,65$ mmol/l ($\leq 2,0$ mg/dl) lähes yhtä monella potilaalla kummassakin hoitoryhmässä.

Pediatriset potilaat

Alendronaattia on tutkittu pienellä joukolla alle 18-vuotiaita potilaita, joilla on synnynnäinen luutumisvajausta (*osteogenesis imperfecta*). Tulokset eivät ole riittäviä tukemaan alendronaatin käyttöä pediatrisille potilaille, joilla on synnynnäinen luutumisvajausta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Laskimoon annettuun vertailuannokseen nähden suun kautta annetun alendronaatin (5–70 mg) biologinen hyötyosuus oli naisilla keskimäärin 0,64 %, silloin kun alendronaatti annetaan yhden yön paaston jälkeen kaksi tuntia ennen vakioitua aamiaista. Biologinen hyötyosuus pieneni arviolta noin 0,46 % :iin, kun alendronaatti annettiin yksi tunti ennen vakioitua aamiaista, ja 0,39 % :iin, kun alendronaatti annettiin puoli tuntia ennen vakioitua aamiaista.

Binosto 70 mg -porettablettien ja alendronaattitablettien biologinen hyötyosuus on samansuuruinen, mutta yksilölliset erot erittymisessä (ja sen vuoksi imeytymisessä) ovat porettablettien käytössä pienemmät (ensimmäisten 48 tunnin kumulatiivisen erittymisen variaatiokerroin 32,0 vs 42,1 %, suurimman erittymisnopeuden variaatiokerroin 37,5 vs 45,6 %).

Alendronaatti oli osteoporoositutkimuksissa tehokas, kun se annettiin vähintään 30 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ateriaa tai juomaa.

Biologinen hyötyosuus oli häviävän pieni riippumatta siitä, annettiinkö alendronaatti vakioitun aamiaisen yhteydessä vai viimeistään kahden tunnin kuluttua siitä. Alendronaatin samanaikainen ottaminen kahvin tai appelsiinimehun kanssa pienensi biologista hyötyosuutta noin 60 %.

Suun kautta otettava prednisoloni (20 mg kolme kertaa vuorokaudessa viiden päivän ajan) ei vaikuttanut terveillä tutkittavilla kliinisesti oleellisesti alendronaatin biologiseen hyötyosuuteen (lisäys keskimäärin 20–44 %).

Jakautuminen

Rotilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että 1 mg/kg alendronaattia laskimoon jakautuu hetkellisesti pehmytkudoksiin, mutta jakautuu sieltä nopeasti uudelleen luustoon tai erittyy virtsaan. Vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus (luukudos pois lukien) on ihmisellä vähintään 28 litraa. Suun kautta otettujen hoitoannosten jälkeen plasman lääkepitoisuus on alle havaintorajan (< 5 ng/ml). Alendronaattista sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin noin 78 %.

Biotransformaatio

Alendronaatin metaboloitumisesta eläimissä tai ihmisessä ei ole näyttöä.

Eliminaatio

[14 C]-leimatun alendronaattikerta-annoksen laskimoon annon jälkeen noin 50 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan 72 tunnin kuluessa. Radioaktiivisuutta todettiin ulosteessa vain vähän tai ei lainkaan. Alendronaatin munuaispuhdistuma oli laskimoon annetun 10 mg:n kerta-annoksen jälkeen 71 ml/min, ja systeeminen puhdistuma ei ylittänyt arvoa 200 ml/min.

Plasmassa pitoisuus pieneni yli 95 % kuuden tunnin kuluessa laskimoon annosta. Terminaalinen puoliintumisaika ihmisellä on arviolta yli 10 vuotta, mikä kuvastaa alendronaatin luustosta vapautumisen

hitautta. Rotalla alendronaatti ei erity samaa munuaisreittiä kuin happamat tai emäksiset aineet, eikä se siksi oletettavasti vaikuta ihmisellä muiden lääkevalmisteiden erittymiseen näiden järjestelmien kautta.

Munuaisten vajaatoiminta

Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että se osa lääkkeestä, joka ei kerry luukudokseen, erittyy nopeasti virtsaan. Kun eläimille annettiin pitkäaikaisesti kumulatiivisia annoksia laskimoon enintään määrään 35 mg/kg saakka, merkkejä luukudoksen kyllästymisestä ei havaittu. Vaikka kliinistä tietoa ei ole saatavana, eläinten tavoin myös ihmisellä alendronaatti erittyy munuaisteitse hitaammin niillä potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt. Siksi alendronaatin voidaan olettaa kertyvän luustoon jonkin verran enemmän niillä potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rottatutkimuksissa tiineysaikana annettu alendronaattihoito aiheutti emoille hypokalsemiaan liittyneitä synnytyshäiriöitä.

Tutkimuksissa luutumisvajausten ilmaantuvuus lisääntyi niillä rottasikiöillä, joiden emo oli saanut suuria annoksia. Tämän merkitystä ihmiselle ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumdivetytsitraatti

Sitruunahappo, vedetön

Natriumvetykarbonaatti

Natriumkarbonaatti, vedetön

Mansikka-aromi (maltodekstriini [maissi], arabikumi, propyleeniglykoli [E1520], luontaisen kaltaiset aromiaineet)

Asesulfaamikalium

Sukraloosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot (pakkauskoot)

Porettabletit on pakattu monikerroksisesta metallikalvosta (paperi/polyeteeni/alumiini/sinkki-ionomeeri) valmistettuihin repäisy-pakkauksiin. Yksi repäisy-pakkaus sisältää 2 porettablettia omissa annospakkauksissaan.

Pakkauskoot: 4, 12 ja 24 poretablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liuetettuna valmiste on kirkas tai hieman samea liuos.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

Pharmaprim AB
Svärdvägen 3B
18233 Danderyd
Ruotsi
Puh.: +46 8 355933
info@pharmaprim.com

8. MYYNTELUVAN NUMERO

36642

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:
01.08.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.07.2019

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Binosto 70 mg Brustabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En Brustablett innehåller natriumalendronattrihydrat som motsvarar 70 mg alendronsyra.

Hjälpämne med känd effekt: en Brustablett innehåller 510 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Brustablett.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

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

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

För att uppnå tillfredsställande absorption av alendronat:

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Biverkningar i den övre gastrointestinala kanalen

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

Esofagusbiverkningar (i vissa fall allvarliga och där sjukhusvård krävs) såsom esofagit, esofaguserosion och esofagussår, i sällsynta fall följt av esofagusstriktur har rapporterats hos patienter under behandling med alendronat. Läkare bör därför vara uppmärksamma på varje tecken eller symtom på eventuell esofagusreaktion. Patienterna bör instrueras att avsluta alendronatbehandlingen och uppsöka läkare om de utvecklar symtom på esofagusirritation såsom dysfagi, sväljningssmärta, retrosternal smärta samt nytillkommen eller förvärrad halsbränna (se avsnitt 4.8).

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

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

Osteonekros i käken

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

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

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

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

Under behandlingen bör dessa patienter, om möjligt, undvika invasiv tandvård. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under tiden de behandlas med bisfosfonater kan tillståndet exacerberas av tandkirurgi. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga tillgängliga data som ger indikation om avbruten behandling med bisfosfonater minskar risken för osteonekros i käken.

Klinisk värdering av behandlande läkare ska styra behandlingsplanen för varje patient grundat på risk-/nyttabedömning för varje enskild patient.

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

Osteonekros i den yttre hörselgången

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

Muskuloskeletal smärta

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

Atypiska femurfrakturer

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

Metabolism av ben och mineral

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

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

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

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

Hjälpämnen

Denna produkt innehåller 510 mg natrium per dos, vilket motsvarar 26 % av det av WHO rekommenderade maximala dagliga intaget av natrium. Detta bör tas i beaktande hos patienter som står på saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

	ETTÅRSSTUDIEN		TREÅRSSTUDIerna	
	alendronat Veckotablett 70 mg (n=519) %	alendronat 10 mg/dag (n=370) %	alendronat 10 mg/dag (n=196) %	placebo (n=397) %
Magtarmkanalen				
buksmärta	3,7	3,0	6,6	4,8
dyspepsi	2,7	2,2	3,6	3,5
sura uppstötningar	1,9	2,4	2,0	4,3
illamående	1,9	2,4	3,6	4,0
bukspänning	1,0	1,4	1,0	0,8
förstoppning	0,8	1,6	3,1	1,8
diarré	0,6	0,5	3,1	1,8
dysfagi	0,4	0,5	1,0	0,0
flatulens	0,4	1,6	2,6	0,5
gastrit	0,2	1,1	0,5	1,3
magsår	0,0	1,1	0,0	0,0
esofagussår	0,0	0,0	1,5	0,0
Muskuloskeletala				
muskuloskeletal smärta (ben, muskel eller led)	2,9	3,2	4,1	2,5
muskelkramp	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurologiska				
huvudvärk	0,4	0,3	2,6	1,5

Tabell över biverkningar

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

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$ inklusive enskilda fall)

	Biverkningar				
	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10000$)
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria och angioödem	
Metabolism och nutrition				symtomatisk hypokalcemi, ofta i samband med predisponerande tillstånd [#]	
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk, yrsel [§]	dysguesi [§]		
Ögon			ögoninflammation (uveit, sklerit eller episklerit)		

Öron och balansorgan		yrsel [§]			
⁺⁺ Magtarmkanalen		buksmärta, dyspepsi, förstoppning, diarré, flatulens, esofagussår*, dysfagi*, bukspänning, sura uppstötningar	illamående, kräkningar, gastrit, esofagit*, esofaguserosioner*, melena	esofagusstriktur*, sår i munhåla/svalg*, övre gastrointestinala PUB (perforation, sår, blödning) [#]	
Hud och subkutan vävnad		alopeci [§] , klåda [§]	hudutslag, erytem	hudutslag med fotosensitivitet, allvarliga hudreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys ⁺	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	muskuloskeletal smärta (ben, muskel eller led) vilken ibland kan vara svår ^{#§}	ledsvullnad [§]		osteonekros i käke, atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosonat klassbiverkning) [#] ,	osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosonat klassbiverkning)
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället		asteni [§] , perifert ödem	övergående symtom som vid akutfasreaktion (myalgi, allmän sjukdomskänsla och i sällsynta fall feber) vanligtvis i samband med behandlingsstart [§]		

[#]Se avsnitt 4.4

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

^{*}Se avsnitt 4.2 och 4.4

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, bisfosfonater.

ATC-kod: M05B A04

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Binosto 70 mg, natriumalendronattrihydrat, är en bisfosfonat som hämmar osteoklasternas benresorption utan någon direkt effekt på benbildning.

Prekliniska studier har påvisat preferens för lokalisering av alendronat till ställen där aktiv resorption sker. Osteoklasternas aktivitet hämmas, men bildning och bindning av osteoklasterna påverkas inte.

Ben som bildas under behandling med alendronat är av normal kvalitet.

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

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av postmenopausal osteoporos

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

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

Medelökningen från basvärdet av bentäthet i ländryggraden efter ett år var 5,1 % (95% konfidensintervall: 4,8, 5,4 %) i gruppen som fick 70 mg en gång i veckan och 5,4 % (95% konfidensintervall: 5,0, 5,8 %) i gruppen som fick 10 mg dagligen. Den genomsnittliga ökningen i bentäthet i gruppen som fick 70 mg en gång i veckan respektive gruppen 10 mg dagligen var 2,3 % och 2,9 % vid lårbenshalsen samt 2,9 % och 3,1 % i hela höftbenet. De två behandlingsgrupperna var också likartade med avseende på ökad bentäthet i andra delar av skelettet.

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

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

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

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

Klinisk effekt av Binosto 70 mg brustablett som oral lösning

BC-118-07: En klinisk studie med Binosto 70 mg utförd hos 12 friska kvinnliga individer. Denna kliniska studie utvärderade gastrisk tömning och gastrisk pH efter administrering av en konventionell tablett och Binosto 70 mg brustablett med hög buffrande kapacitet. Buffertlösningen har potential att förbättra gastrisk tolerans. Båda de studerade formuleringarna passerade snabbt esofagus och det var inga statistiskt signifikanta eller fysiologiskt relevanta skillnader i gastrisk tömningstid.

Mukosal exponering för alendronat vid ett pH under 3 har irriterande verkan på gastro-esofageal vävnad. Intag av en konventionell tablett resulterade i att alendronat var närvarande i magsäcken vid ett pH under 3 inom några minuter. Efter dosering med Binosto 70 mg ökade gastrisk pH i allmänhet till ca 5 och förblev vid denna nivå i 30 minuter, varefter pH gradvis minskade. Den tid det tog för gastriskt pH att nå under 3 efter intag av läkemedlen var signifikant längre med brustabletterna jämfört med den konventionella tableten.

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

Laboratorievärden:

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

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

Pediatrik population:

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

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

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

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Nedsatt njurfunktion

Prekliniska studier visar att läkemedel som inte är lagrat i ben snabbt utsöndras i urinen. Hos djur sågs inga tecken på mättnings i upptaget i ben efter en kronisk dosering med kumulativa intravenösa doser på upp till 35 mg/kg. Även om ingen klinisk information finns tillgänglig så är det troligt att, liksom hos djur, eliminationen av alendronat via njuren kommer att minska hos patienter med nedsatt njurfunktion. Därför kan en något högre ackumulering av alendronat i ben förväntas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdihydrogencitrat

Citronsyra, vattenfri

Natriumhydrogenkarbonat

Natriumkarbonat, vattenfri

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

Acesulfamkalium

Sukralos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningar med 4, 12 eller 24 brustabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

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

Efter upplösning är produkten en klar till lätt grumlig lösning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmaprim AB

Svärdvägen 3B

182 33 Danderyd

Tel: 08 355933

info@pharmaprim.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36642

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

01.08.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.07.2019