

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 16. März 2018

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>3</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>5</b>
<b>5.</b>	<b>Anlage .....</b>	<b>6</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

- (1) denselben Wirkstoffen,
  - (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
  - (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beratungen zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1“ in Stufe 3 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die Aktualisierung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 3 erfüllt.

Nach § 35 Absatz 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen. Nach Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde gemäß § 91 Absatz 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich keine Änderungen ergeben.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1“ in Stufe 3 wie folgt gefasst:

„Stufe:	3												
Wirkstoffgruppe:	Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva												
Festbetragsgruppe Nr.:	1												
Status:	verschreibungspflichtig												
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	<table><thead><tr><th>Wirkstoffe</th><th>Vergleichsgrößen</th></tr></thead><tbody><tr><td>Alendronsäure</td><td>1024</td></tr><tr><td>Alendronsäure Natrium-Salze</td><td></td></tr><tr><td>Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Alfacalcidol)</td><td></td></tr><tr><td>Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)</td><td></td></tr><tr><td>Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)</td><td></td></tr></tbody></table>	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen	Alendronsäure	1024	Alendronsäure Natrium-Salze		Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Alfacalcidol)		Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)		Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)	
Wirkstoffe	Vergleichsgrößen												
Alendronsäure	1024												
Alendronsäure Natrium-Salze													
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Alfacalcidol)													
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)													
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)													

Etidronsäure	8929
Etidronsäure Natrium-Salze	
Etidronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)	
Ibandronsäure	444
Ibandronsäure Natrium-Salze	
Risedronsäure	404
Risedronsäure Natrium-Salze	
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)	
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)	
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)	

Gruppenbeschreibung: orale Darreichungsformen

Darreichungsformen: Brausetabletten, Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen, Tabletten“

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die bestehende Festbetragsgruppe „Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1“ in Stufe 3 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Brausetabletten“

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe als weiterhin therapeutisch vergleichbar. Das gemeinsame Anwendungsgebiet, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt, ist die Behandlung der Osteoporose.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Fertigarzneimittel mit dem singulären Anwendungsgebiet „Maligne Erkrankungen mit ossären Metastasen“ bleiben von der vorliegenden Festbetragsgruppe ausgenommen.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) hatte der Gemeinsame Bundesausschuss als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 5 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 4 Anlage I zum 4. Kapitel VerfO beschriebenen Methodik bestimmt. Hieran besteht angesichts der Eingruppierung der neuen Darreichungsform „Brausetabletten“ kein Änderungsbedarf.

Im Stellungnahmeverfahren wurde unter anderem vorgebracht, dass es durch die Einnahme von Binosto® Brausetabletten als gepufferte Lösung zu weniger säurebedingten Organschäden komme. Zum Nachweis dieser Produkteigenschaft wurde eine pH-Wert Telemetrie-Studie durchgeführt, welche die solitären Eigenschaften des Arzneimittels belegen soll. Sowohl die vorgelegten Studien als auch die Post-Marketing Erfahrungen sollen darauf hinweisen, dass die Einnahme von „Binosto“ mit einer niedrigeren Häufigkeit von Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinal-Trakt verbunden sei im Vergleich zu normalen Alendronat Tabletten. Im Weiteren wurde eingewandt, dass für Patienten mit Dysphagie die

Binosto® Brausetablette eine sinnvolle therapeutische Alternative zu festen-oralen Darreichungsformen darstelle.

Ausgenommen von der Festbetragsgruppenbildung sind nach § 35 Absatz 1 Satz 6 Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten. Nach § 35 Absatz 1b wird eine therapeutische Verbesserung erzielt, wenn das Arzneimittel einen therapielevanten höheren Nutzen oder eine Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrads therapierelevanter Nebenwirkungen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist. Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erfolgt aufgrund der Fachinformationen und durch Bewertung von klinischen Studien. Vorrangig sind klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, zu berücksichtigen.

Dass es durch die Einnahme von Binosto® tatsächlich zu weniger säurebedingten Nebenwirkungen kommt, spiegelt sich weder in der Anzahl bzw. der Häufigkeit der Nebenwirkungen in der Fachinformation wider noch wurde dies durch klinische Studien belegt. Durch die Pufferung der Lösung ist per se noch kein therapeutischer Vorteil abzuleiten. Die pH-Wert Telemetrie-Studie ist eine explorative Studie und weist nur eine sehr geringe Anzahl von 12 gesunden Probanden auf. Zum anderen wurden mit dem pH-Wert / pH-Wert-Verlauf keine patientenrelevanten Endpunkte untersucht, die darauf schließen lassen, dass Binosto® säurebedingte Nebenwirkungen verringert. Bei Hruska J et al handelt es sich um eine Post-Marketing-Beobachtungsstudie zu Binosto®. Eine ausreichende Beschreibung der Studiendetails ist nicht vorhanden. Insgesamt ist diese Studie nicht geeignet, valide Hinweise für einen Vorteil bestimmter in die Festbetragsgruppe einbezogener Wirkstoffe bzw. der jeweiligen Darreichungsform zu liefern. Auch die angeführte Veröffentlichung der Pharmakovigilanzdaten in Abstractform ist für eine Bewertung der vorliegenden Fragestellung nicht ausreichend.

Im Public Assessment Report wird auf S. 22 darauf hingewiesen, dass nicht gezeigt werden konnte, dass diese Faktoren zu einer Reduktion von gastrointestinalen Nebenwirkungen führten. Unterschiede in den Sicherheitsdaten bestanden nicht. So unterscheiden sich auch die Hinweise in der Fachinformation bezüglich der Förderung der Aufnahme in den Magen und Verringerung des Risikos des Auftretens oraler und ösophagealer Reizungen/Nebenwirkungen (Abschnitt 4.2) sowie die besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (Abschnitt 4.4) nicht von den Fachinformationen anderer Arzneimittel mit dem Wirkstoff Alendronsäure.

Zusammenfassend lässt sich aus diesen Angaben kein Nachweis für einen therapeutischen Vorteil von Binosto® Brausetabletten hinsichtlich einer Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte ableiten.

Dass bei Patienten mit Schluckstörungen in bestimmten Fallkonstellationen individuell geprüft werden muss, welche Alternativen zum Schlucken von ganzen Tabletten bestehen, wird nicht in Frage gestellt. Jedoch ist darauf hinzuweisen, dass es außer der Einnahme flüssiger Darreichungsformen weitere Möglichkeiten der Anwendung gibt. Parenterale Darreichungsformen anderer Wirkstoffe zur Behandlung der Osteoporose stehen außerhalb der Festbetragsgruppe zur Verfügung.

### 3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Mai 2017 die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1“ in Stufe 3 konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 VerFO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die mündliche Anhörung wurde am 11. Dezember 2017 durchgeführt.

Die Beschlussvorlage zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Februar 2018 konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	09.05.2017	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX
Unterausschuss Arzneimittel	08.08.2017	Information über eingegangene Stellungnahmen und Beratung über weiteres Vorgehen
AG Nutzenbewertung	16.10.2017	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	07.11.2017	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen, Terminierung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11.12.2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG Nutzenbewertung	15.01.2018	Beratung über Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	06.02.2018	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	16.03.2018	Beschlussfassung

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Anlage

## Arzneimittel-Daten

### Eingruppierung einer neuen Darreichungsform

#### Stufe: 3

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva Gruppe: 1  <u><b>Wirkstoff</b></u> Alendronsäure	<b>Brausetabletten</b>	70 mg = 0,3 wvg (4 St) 70 mg = 0,8 wvg (12 St)  (wvg = Gesamtwirkstärke pro Packung : Vergleichsgröße)	4 12	BINOSTO 70 mg	Recordati

Anlage

**Festbetragsgruppe:**

**Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva**

**Gruppe 1**

**Gruppenbeschreibung**

orale Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

**Brausetabletten**, Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen, Tabletten \*

**Wirkstoff**

**Vergleichsgröße**

<b>Alendronsäure</b>	1024
Alendronsäure Natrium-Salze	
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Alfacalcidol)	
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)	
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)	
<b>Etidronsäure</b>	8929
Etidronsäure Natrium-Salze	
Etidronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)	
<b>Ibandronsäure</b>	444
Ibandronsäure Natrium-Salze	
<b>Risedronsäure</b>	404
Risedronsäure Natrium-Salze	
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)	
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)	
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)	

<b>Wirkstoff</b>	Alendronsäure
<b>Präparat</b>	BINOSTO 70 mg
<b>Hersteller</b>	Recordati
<b>Darreichungsform</b>	<b>Brausetabletten</b>
<b>Einzelwirkstärke</b>	70 mg = 0,3 wvg (4 St) 70 mg = 0,8 wvg (12 St)
<b>Packungsgröße</b>	4, 12

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>



**Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva**

**Gruppe: 1**

**Faktor: 0,7**

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen, Tabletten

<u>Einzelwirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Alendronsäure	ALDS	1024
Alendronsäure Natrium-Salze		
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Alfacalcidol)		
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)		
Alendronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)		
Etidronsäure	ETDS	8929
Etidronsäure Natrium-Salze		
Etidronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)		
Ibandronsäure	IBDS	444
Ibandronsäure Natrium-Salze		
Risedronsäure	RIDS	404
Risedronsäure Natrium-Salze		
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium)		
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Calcium, Colecalciferol)		
Risedronsäure Natrium-Salze und Additiva (Colecalciferol)		

<b>Wirkstärken- vergleichsgröße</b>	<b>Packungs- größe</b>	<b>Festbetrag*</b>	<b>Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*</b>
0,1	1	16,81	15,07
0,3	1	27,02	22,22
0,5	1	36,66	28,96
0,8	1	50,59	38,70
1	1	59,61	45,02
1,1	1	64,07	48,15
1,9	1	98,81	72,46

\*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.08.2013 geltenden Fassung









PZN	Artikelname	Anbietername	Darreichungsform ABDA-DB	Menge	NG	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
12592537	BINOSTO 70 mg Brausetabletten	Recordati	Brausetabletten	4	N2	15,30	28,88	-,--
12592543	BINOSTO 70 mg Brausetabletten	Recordati	Brausetabletten	12	N3	36,65	55,05	-,--

**2 Artikel insgesamt**

BINOSTO 70 mg Brausetabletten	4 St	RECOR	Taxe-EK:	15,30
P 12 592 537 Arzneimittel, Verschr.pflicht		im Handel	Taxe-VK:	28,88

Pharmazie – Inhaltsstoffe

1 Tabl. enthält:

-  Alendronsäure natrium-3-Wasser 91,37 mg
-  entspricht: Alendronsäure 70 mg
-  Natrium dihydrogencitrat
-  Citronensäure, wasserfreie
-  Natriumhydrogencarbonat
-  Natriumcarbonat
-  entspricht: Natrium-Ion 602,54 mg
-  Erdbeer-Aroma
-  entspricht: Maltodextrin
-  entspricht: Arabisches Gummi
-  entspricht: Propylenglycol
-  entspricht: Aromastoffe, natürlich, naturidentisch
-  Acesulfam kalium
-  Sucralose

Bearbeitungsstand: 28.03.2017

BINOSTO 70 mg Brausetabletten	4 St	RECOR	Taxe-EK:	15,30
P 12 592 537 Arzneimittel, Verschr.pflicht		im Handel	Taxe-VK:	28,88

Anbieter	
Basisdaten	
Anbiaternummer	19430
Name	Recordati Pharma GmbH
Kurzbezeichnung (LF)	RECOR
Listen-/Etikettenbez (LF)	Recordati
Hauptadresse	
Straße:	Eberhard-Finckh-Str. 55
Ort:	89075 Ulm
Land:	Deutschland (D)
Weitere Adressen	
Telefon	07 31/ 70 47-0
Internet	<a href="http://www.recordati.de">www.recordati.de</a>
Retouren	
Transpharm Logistik - Retourenstelle:	
Postfach:	Postfach 2547 89015 Ulm
Land:	Deutschland (D)
Straße:	Nicolaus-Otto-Str. 16
Ort:	89079 Ulm
Land:	Deutschland (D)
Telefon	08 00/ 8 00 50 15
KundenService	
Auftragsannahme:	
Telefon	08 00/ 8 00 50 15
Telefax	08 00/ 8 00 50 16
Notfall-Telefon	
24 Stunden:	
Telefon	07 31/ 4 40 11
Vertrieb	
Telefon	07 31/ 70 47-1 37
Telefax	07 31/ 70 47-2 97

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Binosto® 70 mg Brausetabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Brausetablette enthält 70 mg Alendronsäure als 91,37 mg Natriumalendronat (Ph.Eur.)

Sonstige Bestandteile: Jede Brausetablette enthält 602,54 mg Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Brausetablette

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Binosto vermindert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

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

Die Patienten sollen angewiesen werden, dass sie beim Versäumen der Einnahme einer Dosis Binosto die Brausetablette am folgenden Morgen auf nüchternen Magen einnehmen sollen, nachdem sie ihr Versäumen bemerkt haben.

Sie sollten nicht zwei Brausetabletten am selben Tag einnehmen, sondern die Einnahme von einer Brausetablette planmäßig am dafür vorgesehenen Wochentag fortführen.

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

#### *Kindern und Jugendlichen:*

Natriumalendronat wird nicht zur Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Erkrankungen im Zusammenhang mit Osteoporose im Kindesalter zur Verfügung stehen (siehe auch Abschnitt 5.1).

#### *Anwendung bei älteren Patienten:*

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

#### *Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion:*

Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) über 35 ml/min ist eine Dosisanpassung nicht notwendig. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer GFR unter 35 ml/min wird Alendronat wegen fehlender Erfahrungen nicht empfohlen.

#### Art der Anwendung

#### *Hinweise zur Gewährleistung einer ausreichenden Resorption von Alendronat*

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

#### *Hinweise, zur Förderung der Aufnahme in den Magen und somit zur Verringerung des Risikos des Auftretens oraler und ösophagealer Reizungen/Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4):*

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

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

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegenüber Alendronat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Anomalien des Ösophagus und andere Faktoren, die die Ösophagusentleerung verzögern, wie Strikturen oder Achalasie
- Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten zu stehen oder aufrecht zu sitzen
- Hypokalzämie
- (Siehe auch Abschnitt 4.4.)

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Alendronat kann lokale Irritationen der Schleimhäute des oberen Gastrointestinaltraktes verursachen. Aufgrund der möglichen Verschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung sollte Alendronat bei Patienten mit aktiven gastrointestinalen Erkrankungen wie Dysphagie, Erkrankungen des Ösophagus, Gastritis, Duodenitis, Ulzera oder mit kürzlich (1 Jahr) aufgetretenen schweren gastrointestinalen Erkrankungen wie z. B. peptisches Ulkus, aktive gastrointestinale Blutungen oder chirurgische Eingriffe im oberen Gastrointestinaltrakt, außer Pyloroplastik, nur unter besonderer Vorsicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus sollte der verordnende Arzt den Nutzen und die möglichen Risiken von Alendronat jeweils individuell abwägen.

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

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

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

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

Bei der Beurteilung des individuellen Risikos für die Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers sollten folgende Risikofaktoren beachtet werden:

- Potenz des Bisphosphonats (am höchsten für Zoledronsäure), Art der Anwendung (siehe oben) und kumulative Dosis
- Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Kortikosteroide, Rauchen
- Zahnerkrankungen in der Krankengeschichte, schlechte Mundhygiene, Parodontitis, invasive zahnärztliche Eingriffe und schlecht angepasster Zahnersatz.

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

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



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

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

#### *Atypische Femurfrakturen*

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen.

Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel oder Leistenschmerzen oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie-Fraktur in bildgebenden Verfahren Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls untersucht werden. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen ist ebenfalls berichtet worden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Betracht gezogen werden.

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

Nach Markteinführung von Alendronat wurde in seltenen Fällen über schwere Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, berichtet.

Alendronat wird für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer GFR unter 35 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:*

Natriumalendronat wird nicht zur Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Erkrankungen im Zusammenhang mit Osteoporose im Kindesalter zur Verfügung stehen (siehe auch Abschnitt 4.2 und 5.1).

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

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

Aufgrund der Stimulation der Knochenmineralisation durch Alendronat kann eine Abnahme des Serum-Calciums und -Phosphats auftreten, insbesondere bei Patienten unter Glukokortikoidbehandlung, bei denen die Calciumresorption vermindert sein kann. Diese Abnahme ist gewöhnlich gering und asymptomatisch. In seltenen Fällen wurde jedoch von einer symptomatischen Hypokalzämie berichtet, die gelegentlich schwer war und häufig bei Patienten mit

prädisponierenden Erkrankungen auftrat (z. B. Hypoparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel und Kalziummalabsorption).

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

#### *Sonstige Bestandteile*

Dieses Arzneimittel enthält 26,2 mmol (oder 602,54 mg) Natrium pro Dosis. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

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

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

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

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### *Schwangerschaft*

Alendronat sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Über die Anwendung von Alendronat bei schwangeren Frauen liegen keine ausreichenden Daten vor. Tierstudien mit Alendronat lassen keinen Hinweis auf direkt schädigende Wirkungen im Hinblick auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale oder postnatale Entwicklung erkennen. Bei trächtigen Ratten verursachte Alendronat eine durch eine Hypokalzämie bedingte Dystokie (siehe Abschnitt 5.3).

#### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Alendronat beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Aufgrund der Indikation sollte Alendronat nicht von stillenden Frauen eingenommen werden.

#### *Fertilität*

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

zur Konzeption, die Art des Bisphosphonats oder die Art der Anwendung (intravenös/oral) auf das Risiko wurden nicht untersucht.

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

Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit oder zur Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch wurden bestimmte Nebenwirkungen unter Alendronat berichtet, welche die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen einiger Patienten beeinträchtigen können. Die Reaktion auf Alendronat kann individuell verschieden ausfallen (siehe Abschnitt 4.8).

#### 4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

	Ein-Jahres-Studie		Drei-Jahres-Studien	
	Alendronat 1-mal wöchentlich 70 mg (n=519) %	Alendronat 10 mg/Tag (n=370) %	Alendronat 10 mg/Tag (n=196) %	Placebo (n=397) %
<b>Gastrointestinal</b>				
Abdominale Bauchschmerzen	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
Saures Aufstoßen	1,9	2,4	2,0	4,3
Übelkeit	1,9	2,4	3,6	4,0
Aufgetriebenes Abdomen	1,0	1,4	1,0	0,8
Obstipation	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarrhö	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysphagie	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulenz	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
Magenulkus	0,0	1,1	0,0	0,0
Oesophagusulkus	0,0	0,0	1,5	0,0
<b>Bewegungsapparat</b>				
Schmerzen am Bewegungsapparat (Knochen, Muskeln oder Gelenke)	2,9	3,2	4,1	2,5

	Ein-Jahres-Studie		Drei-Jahres-Studien	
	Alendronat 1-mal wöchentlich 70 mg (n=519) %	Alendronat 10 mg/Tag (n=370) %	Alendronat 10 mg/Tag (n=196) %	Placebo (n=397) %
Muskelkrämpfe	0,2	1,1	0,0	1,0
<b>Neurologisch</b>				
Kopfschmerzen	0,4	0,3	2,6	1,5

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

	Nebenwirkungen			
	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Symptomatische Hypocalcämie (meist bei Patienten mit entsprechenden prädisponierenden Faktoren) <sup>#</sup>
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel <sup>§</sup>	Dysgeusie <sup>§</sup>	
Augenerkrankungen			Augenentzündung (Uveitis, Skleritis, Episkleritis)	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo <sup>§</sup>		
‡Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominale Bauchschmerzen, Dyspepsie, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz, ösophageales Ulkus*, Dysphagie*, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen.	Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Ösophagitis*, ösophageale Erosionen*, Meleana. <sup>§</sup>	Ösophagusstriktur*, oropharyngeale Ulzerationen*, obere gastrointestinale PUBs (Perforationen, Ulzera, Blutungen) <sup>#</sup>
Erkrankungen der Haut und		Alopezie <sup>§</sup> , Pruritus <sup>§</sup>	Hautauschlag, Erythem	Ausschlag mit Photosensitivität,

	<b>Nebenwirkungen</b>			
	<b>Sehr häufig</b> (≥1/10)	<b>Häufig</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Gelegentlich</b> (≥1/1.000, <1/100)	<b>Selten</b> (≥1/10.000, <1/1.000)
des Unterhautzellgewebes				schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse <sup>+</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	muskuloskeletale (Knochen-, Muskel- oder Gelenk-) Schmerzen, manchmal schwerwiegend <sup>#§</sup>	Gelenkschwellungen <sup>§</sup>		Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate) <sup>#</sup> Osteonekrose des Kiefers <sup>#§+</sup> , Niedrig-Energie Frakturen des proximalen Femurschaftes <sup>§+</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie <sup>§</sup> , peripheres Ödem <sup>§</sup>	Vorübergehende Symptome einer Akute-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein und selten Fieber), üblicherweise bei Therapiebeginn <sup>§</sup> .	

<sup>#</sup>Siehe Abschnitt 4.4

<sup>§</sup> Häufigkeit in klinischen Studien waren zwischen Arzneimittel und Placebo-Gruppe ähnlich.

\*Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4

<sup>+</sup>Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung beobachtet. Die Häufigkeit „selten“ wurde auf Grundlage relevanter klinischer Studien geschätzt.

<sup>‡</sup>Diese Nebenwirkungen wurden bei Behandlung mit der Tablettenform beobachtet und müssen nicht alle für Binosto 70 mg gelten, die als gepufferte Lösung zum Einnehmen genommen wird.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

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

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

#### **Pharmakotherapeutische Gruppe:**

Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate

ATC-Code: M05BA04

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

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

Ösophageale Toxizität, die in Verbindung mit einer Alendronat-Behandlung auftritt, wird durch viele Faktoren beeinflusst. Scheinbar wird sie hauptsächlich durch lokale Reizungen der ösophagealen Schleimhaut durch kristalline Substanzen ausgelöst, was auch als Tabletten-Ösophagitis bekannt ist. Gastroösophagealer Säurereflux könnte ein gleichzeitig auftretender Faktor sein, da Säureneutralisierung eine der Hauptbehandlungsmethoden bei einer durch Alendronat verursachten Ösophagitis ist. Binosto Brausetablette, als gepufferte Lösung gegeben, wurde entwickelt, um Alendronat in einer trinkbaren Lösung mit hohem pH-Wert und säureneutralisierender Kapazität vollständig zu lösen, um die Anzahl ungelöster Alendronatpartikel, die mit den Schleimhäuten in Kontakt kommen, zu verringern und um konzentrierte Magensäure im Magen zu vermeiden, um dadurch mögliche Schäden bei ösophagealem Reflux zu verringern. Lesen Sie dazu die aus den USA stammenden Daten zu Anwendungsbeobachtungen in Abschnitt 4.8.

#### *Behandlung der postmenopausalen Osteoporose*

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

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

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

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

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

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

- FIT 1: Eine Drei-Jahres-Studie an 2.027 Patientinnen mit mindestens einer vorbestehenden Wirbel- (Kompressions-)Fraktur. In dieser Studie reduzierte die tägliche Gabe von Alendronat das Auftreten von mindestens einer neuen Wirbelfraktur um 47 % (Alendronat 7,9 % gegenüber Placebo 15,0 %). Zusätzlich wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Hüftfrakturen (1,1 % gegenüber 2,2 %; Reduktion um 51 %) festgestellt.
- FIT 2: Eine Vier-Jahres-Studie an 4.432 Patientinnen mit einer niedrigen Knochenmasse, aber ohne vorbestehende Wirbelfraktur. In dieser Studie wurde in der Analyse der Subgruppe mit osteoporotischen Frauen (37 % der Gesamtpopulation, die nach der o. g. Definition an Osteoporose litten) ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von  $\geq 1$  Wirbelfraktur (2,9 % gegenüber 5,8 %; Reduktion um 50 %) und in der Inzidenz von Hüftfrakturen (Alendronat 1,0 % gegenüber Placebo 2,2 %; Reduktion um 56 %) beobachtet

#### Klinische Wirksamkeit von Binosto Brausetabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

BC-118-07: Eine klinische Studie mit Binosto, durchgeführt mit 12 gesunden, weiblichen Probanden. Diese klinische Studie untersuchte die Magenentleerung und den pH-Wert im Magen nach der Anwendung einer konventionellen Tablette und Binosto Brausetablette mit hoher Pufferkapazität. Die gepufferte Lösung hat das Potenzial, die Magenverträglichkeit zu verbessern. Beide untersuchten Darreichungsformen passierten den Oesophagus schnell und es zeigten sich keine statistisch signifikanten oder physiologisch relevanten Unterschiede in der Geschwindigkeit der Magenentleerung.

Schleimhautkontakt mit Alendronat bei pH-Werten unter 3 reizt gastroösophageales Gewebe. Die Einnahme einer gewöhnlichen Tablette führte dazu, dass im Magen innerhalb von Minuten Alendronat unter einem pH Wert von 3 vorlag. Nach der Einnahme von Binosto stieg der pH-Wert im Magen im Allgemeinen auf einen Wert von ungefähr 5, blieb für 30 Minuten auf diesem Wert und sank dann allmählich ab. Die Zeit, die der pH-Wert im Magen benötigte, um unter 3 zu fallen, lag nach der Einnahme der Brausetabletten, im Vergleich zu der gewöhnlichen Tablette, signifikant höher.

Daher minimiert Binosto die Wahrscheinlichkeit der Exposition des Ösophagus (im Fall eines Reflux) und des Magens gegenüber angesäuertem Alendronat.

#### *Laborwerte*

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

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### *Resorption*

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

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

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

### *Verteilung*

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

### *Biotransformation*

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

### *Elimination*

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

### *Merkmale bei Patienten*

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



### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

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

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

Packungen mit 4, 12 oder 24 Brausetabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

Nach Auflösen des Arzneimittels ist die Lösung klar und farblos.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

EffRx Pharma GmbH  
Stölpchenweg 37  
14109 Berlin  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

83115.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

10.05.2012

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2015