

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Binosto 70 mg comprimidos efervescentes

### **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido efervescente contém 70 mg de ácido alendrónico, na forma de 91,37 mg de alendronato sódico tri-hidratado.

Excipiente(s) com efeito conhecido: cada comprimido efervescente contém 602,54 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido efervescente.

Comprimidos efervescentes brancos a quase brancos, redondos, de 25 mm de diâmetro, com faces planas, biselados nos bordos. Após dissolução, o pH da solução é de 4,8 - 5,4.

### **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

#### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tratamento da osteoporose pós-menopáusia. Binosto 70 mg reduz o risco de fraturas vertebrais e da anca.

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

##### Posologia

A dose recomendada é de um comprimido efervescente de 70 mg, uma vez por semana.

Deve-se informar os doentes, que se se esquecerem de tomar a dose semanal de Binosto 70 mg, deverão tomar um comprimido efervescente na manhã seguinte ao dia que se recordarem.

Não devem tomar dois comprimidos efervescentes no mesmo dia, mas manter a toma de um comprimido efervescente por semana, no dia por eles escolhido, conforme previamente planeado.

Não foi estabelecida a duração adequada para o tratamento da osteoporose com bifosfonatos. A necessidade da continuação do tratamento deve ser reavaliada periodicamente de acordo com os benefícios e potenciais riscos de Binosto em cada doente individualmente, particularmente após 5 ou mais anos de utilização.

#### População pediátrica:

O alendronato de sódio não é recomendado para utilização em crianças com menos de 18 anos de idade devido a dados insuficientes de segurança e eficácia nas condições associadas a osteoporose em doentes pediátricos (ver também secção 5.1).

#### População idosa:

Nos estudos clínicos não se observaram diferenças relacionadas com a idade nos perfis de eficácia ou segurança do alendronato. Por esse motivo, não são necessários ajustamentos posológicos nos doentes idosos.

#### Compromisso renal:

Não é necessário qualquer ajustamento posológico para doentes com valores de TFG superiores a 35 ml/min. O alendronato não está recomendado nos doentes com compromisso renal com valores de TFG inferiores a 35 ml/min, devido a falta de experiência clínica.

#### Modo de administração

##### Para permitir uma absorção adequada de alendronato:

Binosto 70 mg tem que ser tomado, pelo menos, 30 minutos antes da ingestão dos primeiros alimentos, bebidas ou medicamentos do dia, apenas com água sem gás. As outras bebidas (incluindo água mineral gaseificada), os alimentos e alguns medicamentos podem reduzir a absorção do alendronato (ver secção 4.5).

Para facilitar a passagem até ao estômago e assim reduzir o risco de irritação local e esofágica e de reações adversas relacionadas, (ver secção 4.4):

- Binosto 70 mg deve ser engolido só após o levantar de manhã dissolvido em meio copo de água sem gás (pelo menos 120 ml). A dissolução do comprimido na água origina uma solução tamponada com pH 4,8 - 5,4. A solução tamponada deve ser bebida, assim que tenha diminuído a efervescência e o comprimido efervescente esteja completamente dissolvido obtendo-se uma solução tamponada límpida, incolor, seguido de pelo menos 30 ml (1/6 de um copo) de água sem gás. Pode ser tomada água adicional.
- Os doentes não devem engolir o comprimido efervescente sem estar dissolvido, não devem mastigar o comprimido efervescente nem deixar que este se dissolva na boca, devido ao risco de irritação orofaríngea (ver secções 4.4 e 4.8).
- Se o comprimido não se dissolver completamente, a solução tamponada pode ser agitada até que esteja transparente e incolor.
- Os doentes não devem deitar-se até à ingestão da primeira refeição do dia, que deverá ser pelo menos de 30 minutos após beberem a solução oral.
- Os doentes não devem deitar-se nos 30 minutos após beberem a solução oral.
- Binosto 70 mg não deve ser tomado ao deitar nem antes de levantar.

- Binosto 70 mg pode ser administrado a doentes incapazes ou sem vontade de engolir comprimidos.

Os doentes deverão tomar um suplemento de cálcio e vitamina D, caso estes não sejam ingeridos em quantidade suficiente na dieta (ver secção 4.4).

Binosto 70 mg não foi investigado no tratamento da osteoporose induzida por glucocorticóides.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade ao alendronato ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Anomalias do esófago e outros fatores que atrasem o esvaziamento esofágico, tais como estenose ou acalasia.
- Incapacidade de manter a posição vertical ou sentada durante pelo menos 30 minutos.
- Hipocalcemia.
- Ver também secção 4.4.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O alendronato pode causar irritação local da mucosa gastrointestinal superior. Devido a um potencial agravamento de doença subjacente, deve administrar-se alendronato com precaução em doentes com patologia ativa da porção superior do trato gastrointestinal, tais como disfagia, doença esofágica, gastrite, duodenite, úlceras ou com história recente (1 ano) de doença gastrointestinal major tal como úlcera péptica, ou hemorragia gastrointestinal ativa ou cirurgia da porção superior do trato gastrointestinal com exceção de piloroplastia (ver secção 4.3). Em doentes com esófago de Barrett diagnosticado, os médicos devem considerar os benefícios e os potenciais riscos do alendronato individualmente para cada doente.

Têm sido notificadas reações esofágicas (por vezes graves e a requerer hospitalização), tais como esofagite, erosões esofágicas e úlceras esofágicas, raramente seguidas por estenose esofágica, em doentes a tomar alendronato. Os médicos devem, portanto, estar atentos a quaisquer sinais ou sintomas de uma possível reação esofágica, devendo recomendar-se aos doentes que interrompam o alendronato e procurem cuidados médicos, no caso de desenvolverem sintomas de irritação esofágica, tais como disfagia, dor ao engolir ou dor retro-esternal ou início de pirose ou o agravamento desta.

O risco de reações adversas esofágicas graves parece ser maior em doentes que não tomam adequadamente o alendronato e/ou que continuaram a tomar alendronato após o desenvolvimento de sintomas sugestivos de irritação esofágica. É muito importante que as instruções completas de utilização sejam prestadas, e sejam compreendidas pelas doentes (ver secção 4.2). As doentes devem ser informadas de que pode aumentar o risco de desenvolverem problemas esofágicos, caso não cumpram estas instruções.

Embora não tenha sido observado risco acrescido nos ensaios clínicos de grande dimensão realizados com comprimidos de alendronato, foram descritos (pós-comercialização) casos raros de úlceras gástricas e duodenais, por vezes graves e com complicações.

Foi notificada osteonecrose do maxilar, geralmente associada a extração dentária e/ou infeção local (incluindo osteomielite), em doentes com cancro a ser tratados com regimes terapêuticos que incluíam principalmente bifosfonatos administrados por via intravenosa. A maioria destes doentes estava também em tratamento com quimioterapia e corticosteróides. Foi também notificada osteonecrose do maxilar em doentes com osteoporose tratados com bifosfonatos por via oral.

Os seguintes fatores de risco devem ser considerados ao avaliar o risco individual de desenvolver osteonecrose do maxilar:

- potência do bifosfonato (maior para o ácido zoledrónico), via de administração (ver atrás) e dose cumulativa
- cancro, quimioterapia, radioterapia, corticosteróides, hábitos tabágicos
- antecedentes de doença dentária, higiene oral insuficiente, doença periodontal, procedimentos dentários invasivos e dentaduras mal ajustadas

Deve considerar-se a realização de um exame dentário com odontologia preventiva apropriada previamente ao tratamento com bifosfonatos em doentes com má saúde oral.

Durante o tratamento, estes doentes deverão evitar, se possível, procedimentos dentários invasivos. Em doentes que desenvolvam osteonecrose do maxilar durante o tratamento com bifosfonatos, a cirurgia dentária poderá exacerbar a situação. Caso seja necessário tratamento dentário, não há dados disponíveis sugestivos de que a interrupção do tratamento com bifosfonatos reduza o risco de osteonecrose do maxilar.

O plano terapêutico de cada doente deverá ser executado com base na avaliação clínica do médico e de acordo com a avaliação benefício-risco individual.

Durante o tratamento com bifosfonatos todos os doentes devem ser encorajados a manter uma boa higiene oral, a fazer verificações dentárias de rotina e a notificar qualquer sintoma oral tais como mobilidade dentária, dor ou inchaço.

Foi notificada dor óssea, articular e/ou muscular em doentes a tomar bifosfonatos. Na experiência pós-comercialização, estes sintomas raramente foram graves e/ou incapacitantes (ver secção 4.8). O tempo para o aparecimento dos primeiros sintomas variou entre um dia e vários meses após o início do tratamento. A maioria das doentes teve um alívio dos sintomas após interrupção do tratamento. Um subgrupo teve uma recorrência dos sintomas quando voltou a tomar o mesmo medicamento ou outro bifosfonato.

#### Fraturas atípicas do fémur

Foram notificadas fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas com o tratamento com bifosfonatos, principalmente em doentes a receber tratamento prolongado

para a osteoporose. Estas fraturas transversas ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer local ao longo do fêmur, desde imediatamente abaixo do pequeno trocanter até imediatamente acima da zona supracondiliana. Essas fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor na coxa ou virilha, muitas vezes associadas às características imagiológicas de fraturas de esforço, semanas ou meses antes de apresentarem uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais; portanto o fêmur contra-lateral deve ser observado em doentes tratados com bifosfonatos que tenham sofrido uma fratura do eixo femoral. Também foi notificada cicatrização deficiente destas fraturas. Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com bifosfonatos em doentes com suspeita de uma fratura atípica do fêmur na sequência da avaliação do doente, com base numa avaliação risco/benefício individual.

Durante o tratamento com bifosfonatos os doentes devem ser aconselhados a notificar qualquer dor na coxa, anca ou virilha e qualquer doente que apresente estes sintomas deve ser avaliado relativamente a uma fratura de fêmur incompleta.

Na experiência pós-comercialização de alendronato, verificaram-se relatos raros de reações cutâneas graves incluindo síndrome de Steven Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Têm sido notificados casos de osteonecrose do canal auditivo externo com bifosfonatos, principalmente em associação com terapêutica a longo prazo. Os possíveis fatores de risco para a osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais como infeção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em doentes em tratamento com bifosfonatos e que apresentem sintomas do ouvido, incluindo infeções crónicas do ouvido.

O alendronato não está recomendado para doentes com compromisso renal com valores de TFG inferiores a 35 ml/min (ver secção 4.2).

População pediátrica:

O alendronato de sódio não é recomendado para utilização em crianças com menos de 18 anos de idade devido a dados insuficientes de segurança e eficácia nas condições associadas a osteoporose em doentes pediátricos (ver também secções 4.2 e 5.1).

Deve ter-se em consideração outras causas da osteoporose, para além da deficiência em estrogéneos e do envelhecimento ou utilização de glucocorticóides.

A hipocalcémia deve ser corrigida antes de iniciar a terapêutica com alendronato (ver secção 4.3).

Outras perturbações que afetam o metabolismo dos sais minerais (como por exemplo, deficiência em vitamina D e hipoparatiroidismo) deverão também ser eficazmente tratadas antes de iniciar o tratamento com Binosto. Em doentes com estas perturbações

deverão ser monitorizados o cálcio sérico e os sintomas de hipocalcemia durante a terapêutica com Binosto.

Devido aos efeitos positivos do alendronato no aumento da mineralização do osso, podem ocorrer diminuições no cálcio e fosfato séricos especialmente em doentes a tomar glucocorticóides, nos quais a absorção de cálcio pode estar diminuída. Estas diminuições são geralmente pequenas e assintomáticas. Contudo, existiram relatos raros de hipocalcemia sintomática, que foram ocasionalmente graves e que ocorreram geralmente em doentes com predisposição para esta situação (por exemplo, hipoparatiroidismo, deficiência em vitamina D e com má absorção de cálcio).

É particularmente importante assegurar o aporte adequado de cálcio e vitamina D nos doentes em tratamento com glucocorticoides.

#### Excipientes

Este medicamento contém 26,2 mmol (ou 602,54 mg) de sódio por dose. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Quando tomados ao mesmo tempo, é provável que os alimentos e bebidas (incluindo água mineral e gaseificada), suplementos de cálcio, anti-ácidos e outros medicamentos de administração oral interfiram na absorção do alendronato. Por isso, os doentes devem esperar, pelo menos 30 minutos após a ingestão de alendronato, para poderem tomar outra medicação por via oral (ver secções 4.2 e 5.2).

Em voluntários saudáveis, a prednisolona oral (20 mg três vezes ao dia durante cinco dias) não causou uma alteração clinicamente significativa na biodisponibilidade oral do alendronato (um aumento médio que variou entre 20% e 44%).

Não se prevêem outras interações medicamentosas de significado clínico. Nos estudos clínicos, foram administrados estrogénios (intravaginais, transdérmicos ou orais) concomitantemente com o alendronato, a alguns doentes. Não se identificou qualquer experiência adversa atribuível ao seu uso concomitante.

Uma vez que a utilização de Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs) está associada a irritação gastrointestinal, a utilização concomitante com o alendronato deve ser usada com precaução.

Apesar de não terem sido realizados estudos específicos de interação, alendronato foi utilizado em estudos clínicos concomitantemente com uma vasta série de medicamentos frequentemente receitados, sem evidência de interações clínicas adversas.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

O alendronato não deverá ser utilizado durante a gravidez. Não existem dados suficientes da utilização de alendronato em mulheres grávidas. Estudos em animais não revelaram efeitos prejudiciais diretos relativamente à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal ou desenvolvimento pós-natal. O alendronato administrado durante a gravidez, em ratos, provocou distocia relacionada com hipocalcemia (ver secção 5.3).

#### Amamentação

Não se sabe se o alendronato é excretado no leite humano materno. De acordo com a indicação, o alendronato não deverá ser utilizado por mulheres que amamentam.

#### Fertilidade

Os bifosfonatos estão incorporados na matriz óssea, da qual são gradualmente libertados durante um período de anos. A quantidade de bifosfonatos incorporados no osso adulto, e consequentemente, a quantidade disponível para ser libertada de volta para a circulação sistémica, está diretamente relacionada com a dose e duração da utilização do bifosfonato (ver secção 5.2). Não há dados sobre risco fetal nos humanos. No entanto, existe um risco teórico de efeitos prejudiciais no feto, predominantemente esqueléticos, se uma mulher engravidar após completar o curso da terapêutica com bifosfonatos. O impacto das variáveis no risco tais como o tempo entre a suspensão da terapêutica com bifosfonatos e a conceção, o bifosfonato específico utilizado e a via de administração (intravenosa versus oral) não foi estudado.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, algumas reações adversas que foram notificadas com alendronato podem afetar a capacidade de alguns doentes para conduzir ou utilizar máquinas. As respostas individuais ao alendronato podem variar (ver secção 4.8).

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Num estudo clínico, com a duração de um ano, em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose, foram semelhantes os perfis de segurança globais da dose semanal de 70 mg de alendronato (n=519) e da dose de 10 mg por dia de alendronato (n=370).

Em dois estudos, de conceção virtualmente idêntica, com duração de três anos, em mulheres pós-menopáusicas (alendronato 10 mg: n=196, placebo: n=397), os perfis de segurança globais de 10 mg por dia de alendronato e o placebo foram semelhantes.

No quadro seguinte são apresentadas as reações adversas registadas pelos investigadores como possíveis, prováveis ou definitivamente relacionadas com o medicamento, quando ocorreram em  $\geq 1\%$  em cada grupo de tratamento no estudo de um ano, ou em  $\geq 1\%$  de doentes tratados com 10 mg por dia de alendronato, e numa incidência superior à verificada com o placebo, nos estudos de três anos:

	Estudo de um ano		Estudos de três anos	
	Alendronato 70 mg, dose semanal (n = 519) %	Alendronato 10 mg/dia (n = 370) %	Alendronato 10 mg/dia (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
Gastrointestinal				4,8
dor abdominal	3,7	3,0	6,6	4,8
dispepsia	2,7	2,2	3,6	3,5
regurgitação ácida	1,9	2,4	2,0	4,3
náuseas	1,9	2,4	3,6	4,0
distensão abdominal	1,0	1,4	1,0	0,8
obstipação	0,8	1,6	3,1	1,8
diarreia	0,6	0,5	3,1	1,8
disfagia	0,4	0,5	1,0	0,0
flatulência	0,4	1,6	2,6	0,5
gastrite	0,2	1,1	0,5	1,3
úlceras gástricas	0,0	1,1	0,0	0,0
úlceras esofágicas	0,0	0,0	1,5	0,0
Musculosqueléticas				
dor musculoesquelética (óssea, muscular ou articular)	2,9	3,2	4,1	2,5
cãibra muscular	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurológicas				
cefaleias	0,4	0,3	2,6	1,5

As seguintes reações adversas foram registradas durante os estudos clínicos e/ou uso pós-comercialização de comprimidos orais de alendronato:

	Reações adversas				
	Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )	Frequentes ( $\geq 1/100$ , < 1/10)	Pouco frequentes ( $> 1/1.000$ , < 1/100)	Raras ( $> 1/10.000$ , < 1/1.000)	Muito raros ( $< 1/10.000$ )
Doenças do sistema imunitário				reações de hipersensibilidade, incluindo urticária e angioedema	
Doenças do metabolismo e da nutrição				Hipocalcemia sintomática, frequentemente em associação com condições predisponentes	

				#	
Doenças do sistema nervoso		cefaleias, tonturas§	disgeusia§		
Afecções oculares			inflamação dos olhos (uveíte, esclerite ou episclerite)		
Afecções do ouvido e do labirinto		vertigens§			
Doenças gastrointestinais‡		dor abdominal, dispepsia, obstipação, diarreia, flatulência, úlcera esofágica*, disfagia*, distensão abdominal, regurgitação ácida	náuseas, vômitos, gastrite, esofagite*, erosões esofágicas*, melena§	estenose esofágica*, ulceração orofaríngea*, PUHs (perfurações, úlceras, hemorragias) da porção superior do trato gastrointestinal #	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		alopécia§, prurido§	exantema, eritema	exantema com fotossensibilidade, reações cutâneas graves incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica+	
Afecções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	dor musculoesquelética (osso, músculo ou articulação) por vezes grave#§	tumefacção articular§		fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas (reação adversa da classe dos bifosfonatos)# osteonecrose do maxilar§+, fraturas de stress da parte proximal da	Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos)

				diáfise femoral§+	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		astenia§, edema periférico§	sintomas transitórios semelhantes a uma resposta de fase aguda (mialgia, mal-estar e raramente febre), habitualmente em associação com o início do tratamento§.		

#Ver secção 4.4.

§Nos Ensaios Clínicos a frequência foi idêntica no grupo de tratamento e no grupo do placebo.

\*Ver secções 4.2 e 4.4.

+Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização. A frequência rara foi estimada com base nos ensaios clínicos relevantes.

‡ Estas reações adversas foram identificadas com a forma farmacêutica comprimido, e nem todos se poderão aplicar a Binosto 70 mg, que é tomado sob a forma de solução oral tamponada.

#### **Notificação de suspeitas de reações adversas**

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da saúde de Lisboa, av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### **4.9 Sobredosagem**

Podem resultar da sobredosagem por via oral hipocalcémia, hipofosfatémia e reações adversas da porção superior do trato gastrointestinal, tais como mal-estar gástrico, pirose, esofagite, gastrite ou úlcera.

Não se dispõe de informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com alendronato. Em caso de sobredosagem devem ser administrados leite ou antiácidos como adsorventes do alendronato. Devido ao risco de irritação esofágica, não deve ser induzido o vômito e o doente deve manter-se na posição vertical.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico:

9.6.2 – Aparelho locomotor. Medicamentos que atuam no osso e no metabolismo do cálcio. Bifosfonatos.

Código ATC: M05B A04

A substância ativa de Binosto 70 mg, o alendronato sódico tri-hidratado, é um bifosfonato que inibe a reabsorção óssea osteoclástica, sem afetar diretamente a formação óssea.

Estudos pré-clínicos demonstraram a localização preferencial do alendronato nos locais de reabsorção ativa. A atividade dos osteoclastos é inibida, mas a sua mobilização ou capacidade de ligação não são afetadas. O osso formado durante o tratamento com alendronato é de qualidade normal.

A toxicidade esofágica associada à terapêutica com alendronato é um efeito multifatorial que parece ser predominantemente mediado por irritação local da mucosa esofágica causada por partículas cristalinas, sendo também denominada por esofagite medicamentosa. O refluxo ácido gastroesofágico pode ser um fator concomitante, uma vez que o bloqueio ácido é um dos principais tratamentos em situações de esofagite associada ao alendronato. Binosto 70 mg Comprimidos efervescentes para administração como solução tamponada foi desenvolvido visando a completa solubilização do alendronato numa solução bebível de elevado pH com capacidade de neutralizar o ácido, de forma a minimizar o contacto das partículas do alendronato com a mucosa e prevenir a ocorrência de condições fortemente ácidas no estômago, diminuindo o potencial de lesão em casos de refluxo esofágico. Ver secção 4.8 para dados pós-comercialização obtidos nos EUA.

#### Tratamento da osteoporose pós-menopáusia

A osteoporose é definida como uma densidade mineral óssea (DMO) na coluna ou na anca de 2,5 desvios padrão (DP) abaixo do valor médio de uma população jovem normal ou como prévia fratura de fragilidade, independentemente da DMO.

Foi demonstrada a equivalência terapêutica da dose semanal do alendronato 70 mg (n=519) e da dose de 10 mg por dia de alendronato (n=370) num estudo multicêntrico, com a duração de um ano, em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose.

Os aumentos médios em relação aos valores iniciais da DMO da coluna lombar, ao fim do primeiro ano, foram de 5,1% (IC 95%: 4,8, 5,4%) no grupo a tomar 70 mg uma por vez por semana e de 5,4% (IC 95%: 5,0, 5,8%) no grupo a tomar 10 mg por dia. Nos grupos a tomar 70 mg semanais e 10 mg diários os aumentos médios da DMO foram, respetivamente, de 2,3% e de 2,9% no colo do fémur e de 2,9% e de 3,1% na totalidade da anca. Os dois grupos de tratamento foram também semelhantes no que respeita aos aumentos da DMO noutros locais do esqueleto.

Os efeitos de alendronato na massa óssea e na incidência de fraturas em mulheres pós-menopáusicas foram examinados em dois estudos iniciais sobre eficácia de conceção semelhante (n=994), bem como no estudo “Fracture Intervention Trial” (FIT: n=6459).

Nos estudos iniciais sobre eficácia, os aumentos médios da DMO com alendronato 10 mg/dia, ao fim de três anos, foram de, respetivamente, 8,8%, 5,9% e 7,8%, na coluna, colo do fémur e trocânter, em relação ao placebo. A DMO corporal total também aumentou significativamente. Houve uma diminuição de 48% (3,2% para o alendronato vs. 6,2% para o placebo) na proporção de doentes tratadas com alendronato que tiveram uma ou mais fraturas vertebrais, em relação às que receberam placebo. Na extensão de dois anos destes estudos, a DMO na coluna e no trocânter continuou a aumentar e a DMO no colo do fémur e na totalidade do corpo manteve-se.

O ensaio clínico FIT consistiu em dois estudos, controlados com placebo, utilizando alendronato diariamente (5 mg diários durante dois anos e 10 mg diários durante um ano ou durante mais dois anos):

- FIT 1: Estudo de três anos, em 2027 doentes que tinham já, pelo menos, uma fratura (compressão) vertebral. Neste estudo, o alendronato diário reduziu a incidência de  $\geq 1$  nova fratura vertebral em 47% (7,9% para o alendronato vs. 15,0% para o placebo). Adicionalmente, foi observada uma redução estatisticamente significativa na incidência das fraturas da anca (1,1% vs. 2,2%, uma redução de 51%).

- FIT 2: Estudo de quatro anos com 4432 doentes com baixa massa óssea mas sem fractura vertebral inicial. Neste estudo, foi observada uma diferença significativa na análise do subgrupo de mulheres osteoporóticas (37% da população global que corresponde à anterior definição de osteoporose) na incidência de  $\geq 1$  fratura vertebral (2,9% vs. 5,8%, uma redução de 50%) e na incidência de fraturas da anca (1,0% para o alendronato vs. 2,2% para o placebo, uma redução de 56%).

Eficácia clínica de Binosto 70 mg Comprimidos efervescentes para solução oral

BC-118-07: Estudo clínico com Binosto 70 mg realizado em 12 voluntárias saudáveis. Este estudo clínico avaliou o esvaziamento e o pH gástrico após a administração de comprimidos convencionais e de Binosto 70 mg, comprimidos efervescentes com elevada capacidade tamponante. A solução tamponada tem potencial para aumentar a tolerância gástrica. Ambas as formulações testadas atravessaram rapidamente o esófago e não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nem fisiologicamente relevantes no tempo de esvaziamento gástrico.

A exposição da mucosa ao alendronato sob pH inferior a 3 é irritante para o tecido gastroesofágico. A ingestão de um comprimido convencional resultou, dentro de minutos, em presença no estômago de alendronato a um pH inferior a 3. Após a administração de Binosto 70 mg, o pH gástrico aumentou geralmente até cerca de 5 e manteve-se nesse nível durante 30 minutos, após o que diminuiu gradualmente. O tempo necessário para que o pH gástrico descesse abaixo de 3 após a ingestão dos medicamentos foi significativamente superior no caso dos comprimidos efervescentes comparativamente aos comprimidos convencionais.

Conseqüentemente, Binosto 70 mg minimiza a possibilidade de exposição do esôfago (em caso de refluxo) e do estômago ao alendronato acidificado.

#### Achados laboratoriais

Foram observadas, em estudos clínicos, diminuições transitórias, ligeiras e assintomáticas do cálcio e do fosfato séricos em aproximadamente 18% e 10%, respectivamente, dos doentes a tomar 10 mg/dia de alendronato versus aproximadamente 12% e 3% das que receberam placebo.

Contudo, as incidências das diminuições do cálcio sérico para valores  $< 8,0$  mg/dl (2,0 mmol/l) e do fosfato sérico para valores  $\leq 2,0$  mg/dl (0,65 mmol/l) foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento.

#### População pediátrica

O alendronato sódico foi estudado num pequeno número de doentes com osteogênese imperfeita, com menos de 18 anos de idade. Os resultados são insuficientes para apoiar a utilização de alendronato sódico em crianças com osteogênese imperfeita.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção

Relativamente a uma dose intravenosa de referência, a biodisponibilidade oral média do alendronato comprimidos nas mulheres, foi de 0,64% para doses entre 5 e 70 mg, quando administradas após jejum noturno e duas horas antes de um pequeno-almoço padronizado. Quando o alendronato foi administrado uma hora ou meia hora antes do pequeno-almoço padronizado, a biodisponibilidade diminuiu igualmente para valores estimados de 0,46% e 0,39%.

A biodisponibilidade de Binosto 70 mg Comprimidos efervescentes é equivalente à dos comprimidos de alendronato, mas a variação intra-individual na excreção (e conseqüentemente na absorção) é menor no caso dos comprimidos efervescentes (CV 32,0 vs 42,1% na excreção cumulativa nas primeiras 48 horas, CV 37,5 vs 45,6% na taxa de excreção máxima).

Nos estudos de osteoporose, o alendronato foi eficaz quando administrado pelo menos 30 minutos antes da primeira refeição ou bebida do dia.

A biodisponibilidade foi insignificante quando a administração do alendronato ocorreu com o pequeno-almoço padronizado, até duas horas após esta refeição. A administração concomitante de alendronato com café ou sumo de laranja reduziu a biodisponibilidade cerca de 60%.

#### Distribuição

Estudos em ratos mostram que o alendronato se distribui transitoriamente pelos tecidos moles, após a administração intravenosa de 1 mg/kg, mas depois é rapidamente redistribuído para o osso ou excretado na urina. O volume de distribuição médio no estado estacionário, exclusivo do osso, é de pelo menos 28 litros, no ser humano. As concentrações do alendronato no plasma, após administração de doses terapêuticas orais, são demasiado baixas para deteção laboratorial (< 5 ng/ml). A ligação às proteínas plasmáticas no homem é de aproximadamente 78%.

#### Biotransformação

Não existem evidências de que o alendronato seja metabolizado, nos animais ou nos seres humanos.

#### Eliminação

Após a administração de uma dose única intravenosa de [14C]-alendronato, cerca de 50% da radioatividade foi excretada na urina, em 72 horas, e pouca ou nenhuma radioatividade foi detetada nas fezes. Após a administração de uma dose única intravenosa de 10 mg de alendronato, a sua depuração renal foi de 71 ml/min e a depuração sistémica não excedeu 200 ml/min.

As concentrações plasmáticas descenderam mais de 95%, em seis horas, após administração intravenosa. A semi-vida terminal, no ser humano, está estimada como excedendo 10 anos, refletindo a libertação do alendronato, a partir do esqueleto. O alendronato não é excretado através dos sistemas de transporte ácido ou alcalino do rim no rato, não se prevendo assim que, no ser humano, interfira na excreção de outros medicamentos, através desses sistemas.

#### Características nos doentes

Os estudos pré-clínicos mostram que o fármaco não depositado no osso é rapidamente excretado na urina. Não se encontrou evidência de saturação da captação óssea após medicação crónica com doses intravenosas cumulativas até 35 mg/kg, em animais. Embora não haja informação clínica disponível, é provável que, tal como nos animais, a eliminação do alendronato por via renal esteja diminuída em doentes com compromisso da função renal. Por isso, poderá esperar-se uma acumulação algo maior de alendronato nos ossos, em doentes com compromisso da função renal (ver secção 4.2.).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Os estudos em ratos demonstraram que o tratamento com alendronato durante a gravidez, estava associado a distocia nas progenitoras durante o parto, a qual estava relacionada com hipocalcemia.

Em estudos, demonstrou-se o aumento da incidência de ossificação fetal incompleta em ratos aos quais foram administradas doses elevadas. É desconhecida a relevância para o ser humano.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Citrato monosódico

Ácido cítrico anidro

Hidrogenocarbonato de sódio

Carbonato de sódio anidro

Aroma de morango [Maltodextrina (Milho), Goma arábica, Propilenoglicol (E 1520), Substâncias aromatizantes idênticas às naturais]

Acessulfamo de potássio

Sucralose

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Os comprimidos efervescentes são fornecidos em fitas termossoldadas de folha composta (papel/polietileno/alumínio/ionómero de Zinco) com 2 comprimidos efervescentes por fita, embalados em unidades individuais.

Embalagens com 4, 12 ou 24 comprimidos efervescentes.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

A aparência do medicamento após dissolução é uma solução transparente e incolor.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Laboratórios Atral, S.A.  
Rua da Estação, 42 - Vala do Carregado  
2600-726 Castanheira do Ribatejo- Portugal

## **8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

N.º de registo: 5441654 – Fita termossoldada, 4 comprimidos efervescentes  
N.º de registo: 5441662 – Fita termossoldada, 12 comprimidos efervescentes  
N.º de registo: 5441670 – Fita termossoldada, 24 comprimidos efervescentes

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 17 de fevereiro de 2012

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**