

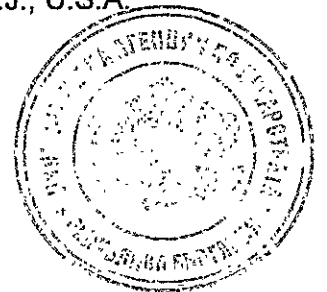
МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕСПАЗДАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 9723/08.10.04г.	
061/21.09.04	<i>M. M. M.</i>

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

**FOSAMAX<sup>®†</sup>**  
**(alendronate sodium, MSD)**

**5 mg**

<sup>†</sup> Запазена марка на Merck & Co., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

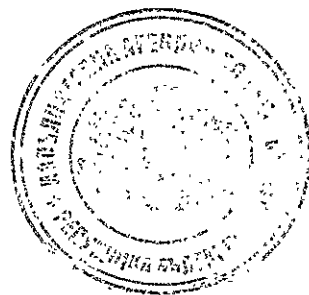


**MERCK SHARP & DOHME IDEA INC.\***

Търговско представителство - София  
бул. Евлоги Георгиев 51, София 1000  
тел.: ( 359 2) 963 10 76  
факс:( 359 2) 963 11 74

---

\* Филиал на MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FOSAMAX<sup>®</sup> 5mg  
(ФОСАМАКС)

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

FOSAMAX съдържа 6.53mg трихидратна моносодиева сол на alendronate, която е моларен еквивалент на 5.0 mg свободна киселина.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

FOSAMAX се предлага като кръгли бели таблетки (5 mg).

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Показания

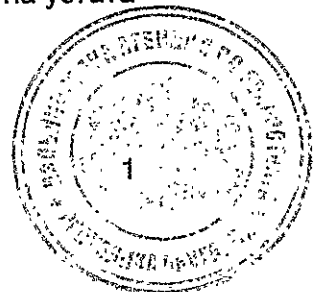
- FOSAMAX 5 mg е показан за профилактика на остеопороза при жени след менопауза, за намаляване риска от последващи фрактури.
- FOSAMAX 5 mg е показан за лечение и профилактика на остеопороза, предизвикана от кортикостероидно лечение при мъже, жени преди менопауза и жени след менопауза, които приемат естрогени (виж Кратката характеристика на FOSAMAX 10 mg за други групи пациенти).

#### 4.2 Дозировка и начин на употреба

FOSAMAX трябва да се приема най-малко половин час преди първото поемане на храна, течност или медикамент за деня, с обикновена (чешмяна) вода. Другите течности (включително минерална вода), храната и някои медикаменти могат да намалят абсорбцията на FOSAMAX. (виж Лекарствени и други взаимодействия).

За да се улесни достигането до стомаха и за да се намали възможността за локално и езофагеално дразнене/ нежелани лекарствени реакции (виж Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба):

- FOSAMAX трябва да се взима единствено след сутрешното ставане със пълна чаша вода
- Пациентите не трябва да дъвчат таблетката или да допускат да се разтваря в устата им, поради възможността за разязвяване на устата и носоглътката.



- Пациентите не трябва да лягат след взимане на таблетката до първото хранене, което трябва да бъде най-малко 30 min след поглъщането ѝ.
- FOSAMAX не трябва да се взима вечерно време или преди сутрешното ставане.

Пациентите трябва да получават допълнително калций и витамин Д, ако приема чрез диетата е неадекватен (Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Не се налага корекция на дозите при по-възрастни пациенти, нито при такива с лека до средна степен на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 35 до 60 ml/min). FOSAMAX не се препоръчва при пациенти с по-тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 35 ml/min), поради липса на натрупан опит.

Лечение и профилактика на остеопороза предизвикана от кортикостероидно лечение при мъже, жени преди менопауза и жени след менопауза, които приемат естрогени  
Препоръчителната доза е 5 mg един път дневно.

За жени след менопауза, които не взимат естрогени, препоръчителната доза е 10 mg един път дневно (виж КХП за FOSAMAX 10 mg).

#### **4.3 Противопоказания**

- Аномалии на хранопровода, които забавят изпразването му като стриктури или ахалазия.
- Невъзможност да се стои в изправено или седнало положение поне 30 минути.
- Свръхчувствителност към някой от компонентите на препарата.
- Хипокалциемия. (виж Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

#### **4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

FOSAMAX, като и другите бифосфонати, може да предизвика локално дразнене на лигавицата на горния етаж на стомашно-чревния тракт.

Нежелани реакции от страна на хранопровода, като езофагит, язви на хранопровода, ерозии на хранопровода, рядко следвани от езофагеални стриктури или перфорации, бяха съобщени при пациенти, лекувани с FOSAMAX. В някои случаи те са били тежки и са изисквали болнично лечение. Лекарите трябва да наблюдават за признаци или



симптоми, сигнализиращи за реакции от страна на хранопровода и пациентите трябва да бъдат инструктирани да прекратят приема на FOSAMAX и да потърсят лекарска помощ, ако се появи дисфагия, болка при преглъщане, ретростернална болка или поява на ново или влошаващо се парене зад гръдната кост.

Рискът от тежки нежелани лекарствени реакции от страна на хранопровода е по-голям при пациенти, които не успяват да приемат FOSAMAX според указанията и/или продължават да взимат FOSAMAX след развитие на симптоми, внушаващи езофагеално дразнене. Много е важно пълните инструкции за дозиране да бъдат предоставени и разбрани от пациента (виж Дозировка и начин на приложение). Пациентите трябва да са информирани, че невъзможността да следват тези инструкции могат да увеличат риска от проблеми на хранопровода.

Макар че при продължителни клинични изпитвания не е наблюдаван повишен риск, съществуват редки (след пускане на медикамента на пазара) съобщения на язви на стомаха и на дванадесетопръстника, някои от които тежки и с усложнения. Не е установена, обаче, причинно-следствена връзка.

Поради възможност от дразнещи ефекти върху лигавицата на горния етаж на стомашно-чревния тракт и влошаване на съществуващи заболявания на последната, вследствие употребата на FOSAMAX, трябва да се внимава, когато се предписва FOSAMAX на пациенти с активни нарушения на горния етаж на стомашно-чревния тракт, като дисфагия, болести на хранопровода, гастрит, дуоденит или язви.

FOSAMAX не се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс под 35 ml/min. (виж Дозировка и начин на приложение).

Трябва да се имат предвид вероятни етиологични фактори за остеопорозата, които не са свързани с естрогенния дефицит, стареенето и използването на глюкокортикоиди.

Хипокалциемията трябва да бъде коригирана преди започване на лечението с FOSAMAX (виж ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ). Нарушения в минералната обмяна (като дефицит на Vit. D) трябва да бъдат напълно компенсирани. При пациенти с такива нарушения, трябва да се проследява серумния калций и да се наблюдават за симптоми на хипокалциемия по време на лечение с FOSAMAX.

Поради положителния ефект на FOSAMAX за увеличаване на костните минерали, могат да настъпят малки безсимптомни понижения на серумния калций и фосфати, особено при пациенти получаващи кортикостероиди, при които калциевата абсорбция би могла да е намалена.

Особено важно е да се осигури адекватен прием на калций и Витамин D при пациенти, получаващи глюкокортикоиди.



FOSAMAX не е изследван при деца и не трябва да се прилага при тях.

#### **4.5 Лекарствени и други взаимодействия**

Предполага се, че едновременното приемане с калциеви препарати, антиациди и други перорални медикаменти повлиява абсорбцията на FOSAMAX. Поради тази причина, пациентите след прием на FOSAMAX е необходимо да изчакат минимум половин час преди да приемат какъвто и да е медикамент през устата.

Едновременният прием на хормонално заместително лечение - ХЗЛ (естоген + прогестерон) и FOSAMAX беше оценено в две клинични проучвания с продължителност една или две години при жени с постменопаузална остеопороза. Комбинираното използване на FOSAMAX и хормонално заместително лечение води в по-голяма степен до увеличаване на костната маса, заедно с по-голямо намаление на костния обмен (turnover), в сравнение с използването им самостоятелно. В тези проучвания, профилът на безопасност и поносимост на комбинираната терапия беше сравним с този на отделното лечение.

Не се очакват други лекарствени взаимодействия с клинична значимост, базирани на ефекта на свързване с плазмените протеини, бъбречната екскреция, или метаболизъм на други лекарства (виж Фармакокинетични свойства), нито такива са наблюдавани с FOSAMAX (10 и 5 mg на ден) в проучвания при мъже, постменопаузални жени и пациенти, използващи глюкокортикостероиди. При клинични проучвания, честотата на нежеланите лекарствени реакции от страна на горния етаж на стомашно-чревния тракт беше увеличена при пациенти, получаващи ежедневно лечение с дози от FOSAMAX 20 mg и лекарствени продукти, съдържащи аспирин. Обаче, това не бе наблюдавано при проучванията с FOSAMAX 5 и 10 mg дневно и в дози 35 и 70 mg веднъж седмично (терапевтично еквивалентни на 5 mg и респективно 10 mg дневно).

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### **Употреба по време на бременност**

Действието на FOSAMAX при бременни не е изследвано и употребата му при тях не се препоръчва. При токсикологичните проучвания не е имало нежелани лекарствени реакции при дози до 25 mg/kg/ден при плъхове и до 35 mg/kg/ден при зайци.

##### **Използване по време на кърмене**

Действието на препарата при кърмещи майки не е проучено и приложението му при тях не се препоръчва.



#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма сведения, които да предполагат, че FOSAMAX се отразява върху възможността за шофиране или използване на машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### *Клинични проучвания*

При клинични проучвания FOSAMAX беше общо добре поносим. В проучвания с продължителност 5 години, страничните ефекти обикновено са били леки и най-често не са налагали прекъсване на терапията.

##### *Профилактика на остеопороза при жени след менопауза*

В три проучвания, включващи жени на възраст от 40 до 60 години и с продължителност две или три години, профилът на безопасност и поносимост на FOSAMAX 5 mg дневно и на плацебо бяха сходни. Единствената, съобщена от изследователите нежелана реакция като вероятна, възможна, или определено свързана с лекарството, при 1% или повече процента от пациентите, лекувани с FOSAMAX 5 mg дневно, и с по-голяма честота, отколкото при плацебо, беше диспепсия (FOSAMAX, 1.9% спрямо плацебо, 1.7%).

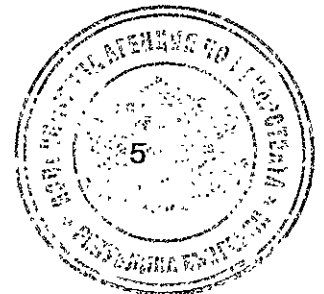
##### *Лечение и профилактика на остеопороза, предизвикана от лечение с кортикостероиди*

В две, едногодишни, плацебо-контролирани, двойно-слепи, многоцентрови проучвания при пациенти, получаващи глюкокортикоидно лечение, цялостният профил на безопасност и поносимост на FOSAMAX 5 и 10 mg дневно беше в общи линии подобен на този при плацебо. Следните гастроинтестинални нежелани реакции бяха докладвани от изследователите като възможни, вероятни, или определено свързани с лекарството, с честота равна или по-голяма от 1% от пациентите, лекувани или с FOSAMAX 5 mg или 10 mg дневно, и с по-голяма честота от тези на плацебо: коремна болка (FOSAMAX 10 mg, 3.2%; FOSAMAX 5 mg, 1.9%; плацебо, 0.0%), киселини (2.5%, 1.9%, 1.3%), запек (1.35, 0.6%, 0.0%), мелена (1.3%, 0.0%, 0.0%) и гадене (0.6%, 1.2%, 0.6%).

Цялостният профил на безопасност и поносимост при популацията пациенти с предизвикана от глюкокортикоиди остеопороза, която продължи терапията, за втората година на проучванията, беше сравним с този, наблюдаван през първата година.

Следните нежелани реакции са били съобщени също така по време на клинични проучвания и/или при постмаркетингова употреба на медикамента:

Чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )



*Стомашно-чревен тракт:* болка в корема, диспепсия, констипация, диария, флатуленция, язви на хранопровода\*, , мелена, дисфагия\*, подуване на корема, киселини.

*Мускулно-скелетни:* мускулоскелетна (костна, мускулна, ставна) болка.

*Неврологични:* главоболие

*Нечести ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ):*

*Организмът като цяло:* обрив, сърбеж, еритема

*Гастро-интестинални:* гадене, повръщане, гастрит, възпаление на хранопровода\*, ерозии на хранопровода\*

*Редки ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ )*

*Организмът като цяло:* реакции на свръхчувствителност, включително уртикария и ангиоедем. Както и при другите бисфосфонати, преходни симптоми подобни на тези в период на остро лечение (миалгия, безпокойство и рядко температура), типични при започване на лечението. Обрив с фоточувствителност. Симптоматична хипокалциемия, особено при наличие на предразполагащи фактори.

*Стомашно-чревни:* стриктури на хранопровода\*, орофарингеални разязвявания, ПРК (перфорации, разязвявания, кървене) от горния от горния отдел на гастро-интестиналния тракт, въпреки че причинно-следствена връзка не е установена.

*Сетивни органи:* увеити, склерити

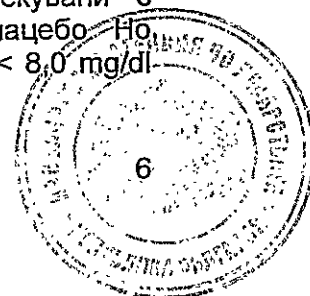
*Изолирани случаи:*

*Организмът като цяло:* тежки кожни реакции, включително синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза.

- Виж раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба и раздел 4.2. Дозировка и начин на приложение

#### Лабораторни тестове

При клинични проучвания, е наблюдавано безсимптомно, леко и преходно спадане на серумните нива на калция и фосфата при приблизително 18 и 10%, съответно, от пациентите лекувани с FOSAMAX, срещу приблизително 12 и 3% при тези на плацебо. Но честотата на случаите с понижени нива на серумния калций до  $< 8,0$  mg/dl





(2,0 mM) и на серумния фосфат до или по-малко от 2.0 mg P/dl (0.65mM) е била сходна и при двете групи пациенти.

#### 4.9 Предозиране

Значителна смъртност след единични перорални дози е наблюдаван при женски плъхове и мишки при 552 mg/kg (3256 mg/m<sup>2</sup>) и 966 mg/kg (2898 mg/m<sup>2</sup>) (еквивалент на перорална доза\* при човека 27,600 и 48,300 mg), респективно. При мъжките, тези стойности са били малко по-високи, 626 и 1280 mg/kg, съответно. Не е имало смъртност при кучета при перорални дози до 200 mg/kg (4000 mg/m<sup>2</sup>) (еквивалент на перорална доза\* при човека 10,000 mg).

Няма специфична информация за начина на поведение при предозиране с FOSAMAX. Хипокалциемия, хипофосфатемия и нежелани лекарствени реакции от страна на горния етаж на стомашно-чревния тракт, като стомашно разстройство, парене, езофагит, гастрит или язва, могат да възникнат като последица от перорално предозиране. Трябва да бъдат давани мляко или антиациди, за да свържат alendronate. Поради риск от дразнене на хранопровода, повръщане не трябва да се предизвиква и пациентът трябва да остане в изправено положение на тялото.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Alendronate е бифосфонат, който в проучвания при животни, се свързва преференциално с местата на костна резорбция, по-специално под остеокластите и инхибира остеокластната костна резорбция без директен ефект върху формирането на костта. Тъй като костното формиране и костната резорбция са свързани, костното формиране също се редуцира, но по-слабо от резорбцията, което води до прогресивно увеличаване на костната маса. По време на прилагане на alendronate, нормалната кост се формира така, че alendronate се вражда в матрикса, където той е фармакологично неактивен.

Относителната инхибиторна активност върху костната резорбция и минерализация на alendronate и etidronate са сравнени върху подрастващи плъхове. Най-ниската доза на alendronate, оказваща влияние върху костната минерализацията (водеща до остеомаляция) е 6000 пъти по-висока от антирезорбтивната. Това отношение при etidronate е 1:1. Тези данни показват, че за разлика от etidronate, alendronate, назначен в терапевтични дози е много малко вероятно да предизвика остеомаляция.

*Остеопорозата при жени след менопауза*



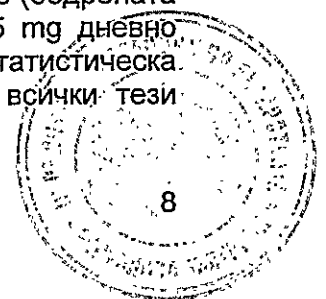
Остеопорозата се характеризира с ниска костна маса и свързания с нея, повишен риск от фрактури, обикновено на гръбначния стълб, бедрото или китката. Появява се, както при мъже, така и при жени, но е по-често срещана при жените след менопаузата, когато се увеличава обмена на костите и нивото на костна абсорбция надвишава това на костното формиране. Тези промени резултират в прогресивна загуба на костна тъкан.

Ежедневни перорални дози alendronate при постменопаузални жени предизвикват биохимични промени, показателни за дозо-зависимо потискане на костната резорбция, включително намаление на отделянето на калций в урината и маркери в урината за костно колагенно разграждане (такива като хидроксипролин, деоксипиридинолин и cross-linked N-телопептиди от тип I колаген). Тези биохимични промени се връщат на изходните нива три седмици след прекъсване на терапията, независимо от дългото задържане на alendronate в костния скелет.

Дълготрайно лечение на остеопорозата с FOSAMAX 10 mg/дневно редуцира уринната екскреция на маркерите за костна резорбция, деоксипиридинолин и cross-linked N-телопептиди от типа I колаген, с приблизително 50 и 70%, съответно, като достига нива, сходни на тези при здрави жени преди менопауза. Подобно намаление на маркерите за костна резорбция бе наблюдавано в проучванията за профилактика на остеопорозата, при които пациентите получаваха FOSAMAX 5 mg дневно. Както показва намалението на тези маркери, намалението на скоростта на костната резорбция е било очевидно след един месец, а след три до шест месеца е достигнало плато, което се е запазило през целия период на лечение с FOSAMAX. В проучвания за лечение на остеопорозата, FOSAMAX 10 mg/дневно намалява маркерите на костно формиране, остеокалцин и костната специфична алкална фосфатаза, с приблизително 50%, и общата серумна алкална фосфатаза с приблизително 25-30%, за да се достигне плато след 6 до 12 месеца. При проучванията за профилактика на остеопорозата, FOSAMAX 5 mg дневно намали остеокалцина и общата серумна алкална фосфатаза с приблизително 40% и 15%, съответно.

#### *Профилактика на остеопороза при жени в менопауза*

Профилактиката на костна загуба беше демонстрирана в две проучвания- дву- и три-годишно, при жени на възраст от 40 до 60 години, които са били най-малко 6 месеца след менопауза. Както се очакваше, загубата на BMD при пациентите, лекувани с плацебо, беше приблизително с 1% на година за гръбначния стълб, бедрото (бедрената шийка и трохантер) и цялото тяло. Обратно, FOSAMAX 5 mg дневно ефективно предпази от костна загуба, и с висока статистическа значимост доведе до увеличение на костната маса във всички тези



места. Средният процент на увеличение на BMD в сравнение с изходните нива в лумбалната част на гръбначния стълб, шийката на бедрото, трохантера и цялото тяло в края на две-годишното проучване бяха 3.46%, 1.27%, 2.98% и 0.67%, съответно, и тези резултати в края на три-годишното проучване бяха 2.89%, 1.10%, 2.71%, и 0.32%, съответно. Освен това, FOSAMAX 5 mg дневно беше сходно ефективен при тази популация, независимо от възрастта, времето след менопаузата, расата и базалното ниво на костен обмен (turnover).

Костната хистология беше нормална при 28-те биопсирани пациента в края на третата година, които получаваха FOSAMAX в доза до 10 mg дневно.

*Остеопороза, предизвикана от лечение с глюкокортикостероиди*

Продължителното използване на глюкокортикоиди е свързано обичайно с развитие на остеопороза и води до фрактури (особено вертебрални, на бедрото, и ребрата). Те настъпват и при мъже, и при жени във всички възрасти. Остеопорозата настъпва като резултат на инхибирането на костното формиране и увеличена костна резорбция, водещо до нетна загуба на костна маса. Alendronate намалява костната резорбция без директно инхибиране на костното формиране.

При клинични проучвания с продължителност до две години, FOSAMAX 5 и 10 mg веднъж дневно намали кръстосано свързаните N-telopeptides на тип 1 колагена (маркер на костната резорбция) с приблизително 60% и намали специфичната костна алкална фосфатаза и общата серумна алкална фосфатаза (маркери на костното формиране) с приблизително 15 до 30% и 8 до 18%, съответно. Като резултат на инхибицията на костната резорбция, FOSAMAX 5 и 10 mg веднъж дневно доведе до безсимптомно намаляване на серумния калций (приблизително 1 до 2%) и на серумния фосфат (приблизително 1 до 8%).

Ефикасността на FOSAMAX 5 и 10 mg веднъж дневно при мъже и жени, получаващи глюкокортикоиди (най-малко 7.5 mg дневно преднизон или негов еквивалент) бе демонстрирана в две проучвания с продължителност една година с фактически еднакъв дизайн (едното проучване също включваше FOSAMAX 2.5 mg дневно). Пациентите получаваха допълнително калций и витамин Д. На първата година, при комбиниране на двете проучвания, средното увеличение на BMD спрямо плацебо при пациенти, получаващи FOSAMAX 5 mg дневно, бяха: лумбалната част на гръбначния стълб, 2.4%; феморалната шийка, 2.2%; и трохантера, 1.6%. Тези увеличения бяха значителни за всички локализации. BMD на цялото тяло беше поддържано с FOSAMAX 5 mg дневно. Увеличението на BMD с FOSAMAX 10 mg дневно беше сходно на това, наблюдавано с FOSAMAX 5 mg дневно при всички пациенти, с изключение на постменопаузалните жени, получаващи терапия с естроген. При тези жени, увеличаването (спрямо плацебо) с FOSAMAX



10 mg дневно беше по-голямо, отколкото това с FOSAMAX 5 mg дневно в лумбалната част на гръбначния стълб (4.1% срещу 1.6%) и трохантера (2.8% срещу 1.7%), но не и на други места. FOSAMAX беше ефективен, независимо от дозата или продължителността на използването на глюкокортикоиди. Освен това, FOSAMAX беше сходно ефективен независимо от възрастта (под 65 години срещу 65 години и повече), расата (Кавказка срещу други раси), пол, подлежащи заболявания, изходна BMD, изходния костен обмен, и едновременната употреба с различни, често използвани медикаменти.

Болшинството от пациентите от тези проучвания, които останаха на най-малко 7.5 mg дневно преднизолон или негов еквивалент, продължиха в едногодишното удължаване на проучването. След две години лечение, BMD на гръбначния стълб се увеличи с 3.7% и 5.0% спрямо плацебо с FOSAMAX 5 mg дневно, съответно. Значително увеличаване на BMD (спрямо плацебо) беше наблюдавано също така в областта на бедрената шийка, трохантера, и цялото тяло.

След една година, 2.3% от пациентите, лекувани с FOSAMAX 5 или 10 mg дневно (общо), срещу 3.7% от тези, лекувани с плацебо, преживяха нова вертебрална фрактура (статистически незначимо). Обаче, в популацията, проучвана за две години, лечението с FOSAMAX (в двете дозови групи: 5 или 10 mg за две години, или 2.5 mg за една година, след което 10 mg за една година) значително намали честотата на пациентите с нова вертебрална фрактура (FOSAMAX 0.7% срещу плацебо 6.8%).

Костната хистология беше нормална при 49-те биопсирани пациенти в края на първата година, които получаваха FOSAMAX в доза до 10 mg дневно.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### **Абсорбция**

Спрямо интравенозна (IV) препоръчителна доза, средната бионаличност на alendronate след перорално приложение при жени беше 0.64% за дози, вариращи от 5 до 70 mg, приети сутрин, след нощното гладуване и два часа преди стандартизирана закуска. Бионаличността на перорално приетия alendronate при мъже (0.6%) беше подобна на тази при жените. Бионаличността беше еднакво намалена (с приблизително 40%) в зависимост от това дали alendronate е назначаван един или половин час преди стандартизирана закуска. В проучванията за остеопороза, FOSAMAX беше ефективен, когато бе приеман най-малко 30 минути преди първото хранене или закуска за деня.

Бионаличността беше незначителна, когато alendronate се приемаше едновременно със или два часа след стандартизирана закуска. Едновременното назначаване на alendronate с кафе или плодов сок намалява бионаличността с приблизително 60%.



При здрави индивиди, приеманият през устата prednisone (20 mg три пъти дневно за пет дни) не доведе до клинично значима промяна в бионаличността на орално приетия alendronate (среден диапазон на увеличаване от 20 до 44%).

### **Разпределение**

Изследвания при плъхове показват, че alendronate временно се разпределя в меките тъкани след интравенозна доза от 1 mg/kg, но след това бързо се преразпределя в костите или се екскретира в урината. Средният равновесен (steady state) обем на разпределение, изключвайки костите, е поне 28 L при хора. Концентрациите на медикамента в плазмата след терапевтични перорални дози са твърде ниски за аналитично отчитане (<5 ng/ml). Белтъчното свързване в човешката плазма е приблизително 78%.

### **Биотрансформация**

Няма доказателства за метаболизирането на alendronate при хора и животни.

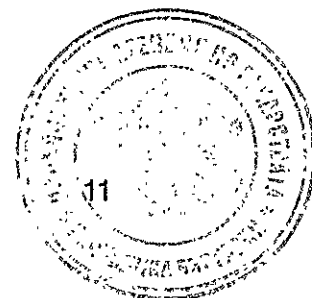
### **Елиминиране**

След еднократна I.V. доза на [<sup>14</sup>C] alendronate, приблизително 50% от радиоактивността беше екскретирана в урината в рамките на 72 часа и малко или никаква радиоактивност не беше открита във фекалиите. След единична 10 mg I.V. доза, бъбречния клирънс на alendronate беше 71 ml/min. Плазмената концентрация падна повече от 95% в рамките на 6 часа след I.V. приложение. Крайният полуживот при хора се оценява, че надвишава 10 години, което отразява отделянето на alendronate от костите. Alendronate не се екскретира чрез бъбречната транспортната система за киселини или основи при плъхове и за това не се предполага, че той се намесва в екскрецията на други лекарства чрез тези системи при хора.

### **Характеристики при пациентите**

Предклинични проучвания показват, че медикаментът, който не е депозиран в костите се екскретира бързо в урината. Няма данни за костно насищане при продължително назначаване на кумулативни IV дози до 35 mg/kg при животни. Въпреки че няма клинична информация, най-вероятно, както при животни, екскрецията на alendronate през бъбреците би била намалена при пациенти с нарушена бъбречна функция. За това, повишено натрупване на alendronate в костите би могло да се очаква при пациенти с бъбречни нарушения (виж Дозировка и Начин на приложение).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**



Няма допълнителна информация, свързана с този въпрос.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1 Списък на помощните вещества и техните количества**

Microcrystalline Cellulose EP/NF – 80.00mg/tab.  
Anhydrous Lactose EP/ NF- 110.47 mg/tab.  
Croscarmellose Sodium NF - 2.00 mg/tab.  
Magnesium Stearate EP/NF - 1.00 mg/tab.

**6.2 Физико-химични несъвместимости**

Няма такава.

**6.3 Срок на годност**

24 месеца

**6.4 Специални условия на съхранение**

Съхранявайте продукта добре затворен в оригиналната опаковка при температура под 30<sup>0</sup>C.

**6.5 данни за опаковката**

Първична опаковка - Алуминиев блистер, вграден в двойно сгъващо се картонено фолио  
Вторична опаковка - картонена кутия

Всяка опаковка съдържа 14 и 28 таблетки за концентрацията от 5 mg.

**6.6 Препоръки при употреба**

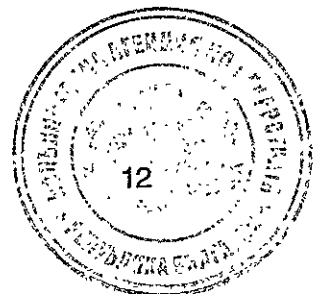
Няма такива.

**7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme IDEA, INC.  
Schaffhauserstrasse 136  
8152 Glattbrugg  
Switzerland

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ**

20000276



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА  
ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

08.06.2000 г.

**10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Месец юли 2004 г.

