

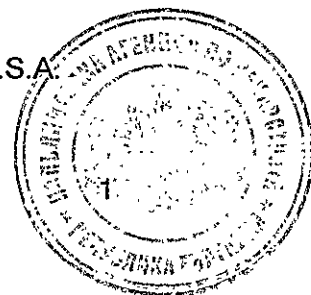
МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към	
разрешение за употреба № 9424/08.10.04г	
66/21.09.04	<i>M. M. M.</i>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

FOSAMAX^{®†}
(alendronate sodium, MSD)

10 mg

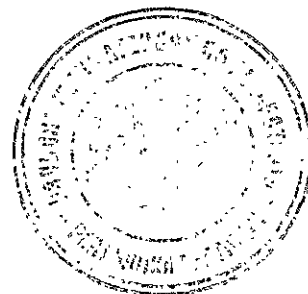
[†] Запазена марка на Merck & Co., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.



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® 10 mg
(ФОСАМАКС)

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

FOSAMAX съдържа 13.05 mg трихидратна моносодиева сол на alendronate, която е моларен еквивалент на 10.0 mg свободна киселина.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

FOSAMAX се предлага като овални бели таблетки (10 mg).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

- При жени след менопауза с остеопороза FOSAMAX 10 mg е показан за лечение, за да предпази от фрактури, включващи фрактури на бедрото и гръбначния стълб (вертебрални компресионни фрактури).
- FOSAMAX 10 mg е показан за лечение на остеопороза при мъже, за предпазване от фрактури.
- FOSAMAX 10 mg е показан за лечение и профилактика на остеопороза, предизвикана от кортикостероидно лечение при жени след менопауза, които не взимат естрогени. (Виж Кратката характеристика на продукта за FOSAMAX 5mg 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 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 недостатъчен (виж 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 на остеопороза при жени след менопауза и мъже

Препоръчителната доза е една таблетка от 10 mg веднъж дневно.

Лечение и профилактика на остеопорозата, предизвикана от глюкокортикоидно лечение при жени след менопауза, които не взимат естрогени

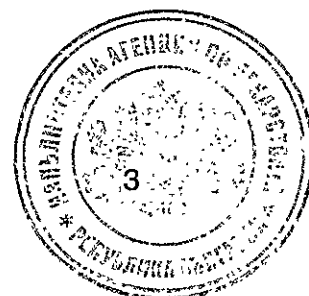
Препоръчителната доза е 10 mg един път дневно (Виж Кратката характеристика на продукта за FOSAMAX 5mg за други групи пациенти)

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 противопоказания и специални предупреждения за употреба).

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

FOSAMAX, като и другите бифосфонати, може да предизвика локално дразнене на лигавицата на горния отдел 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, суспектни за 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 отдел на стомашно-чревния тракт и влошаване на съществуващи заболявания, вследствие употребата на FOSAMAX, трябва да се внимава, когато се предписва FOSAMAX на пациенти с активни нарушения на горния отдел 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 лечението 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 (естроген + 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 (Виж Нежелани ефекти, Едновременно прилагане с естроген/хормонално заместително лечение и Фармакодинамични свойства, Едновременно прилагане с естроген/хормонално заместително лечение (ХЗЛ)).

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

Приложение 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 данни за ефект на FOSAMAX 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, нежеланите ефекти обикновено са били леки и най-често не са налагали прекъсване на терапията.

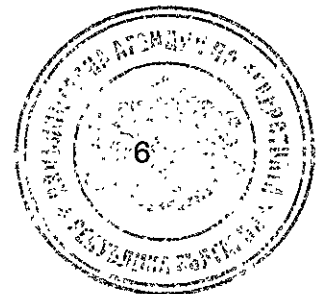
Лечение на остеопороза

Жени след менопауза

В две тригодишни, практически идентични по дизайн проучвания, окончателните профили на безопасност на FOSAMAX 10 mg/дневно и тези на плацебо бяха сходни. Следните нежелани лекарствени реакции от страна на горния отдел на стомашно-чревния тракт са били съобщени като възможни, вероятни или дефинитивно свързани с медикамента с честота равна или по-голяма от 1% от пациентите, лекувани с FOSAMAX 10 mg на ден и с по-голяма честота, отколкото при пациентите, лекувани с плацебо: коремна болка (6.6% при FOSAMAX, 4.8% при плацебо), диспепсия (3.6%, 3.5%), язва на хранопровода (1.5%, 0.0%), дисфагия (1.0%, 0.0%) и подуване на корема (1.0%, 0.8%).

В редки случаи са били наблюдавани обриви и еритем.

Следните допълнителни нежелани лекарствени реакции са съобщени от изследователите като възможни, вероятни или сигурно свързани с приема на лекарството, с честота равна или по-голяма от 1% от пациентите, лекувани с FOSAMAX 10 mg на ден и с по-голяма честота, отколкото при пациентите, лекувани с плацебо: скелетно-мускулни болки (FOSAMAX 4.1%, плацебо 2.5%), запек (3.1%, 1.8%), диария (3.1%, 1.8%), метеоризъм (2.6%; 0.5%) и главоболие (2.6%; 1.5%).



В две-годишното удължаване (4 и 5 година на лечение) на горните проучвания, цялостният профил на безопасност на FOSAMAX 10 mg на ден е бил подобен на този, наблюдаван по време на три-годишния плацебо-контролиран период. В добавка, частта от пациентите, които са прекъснали приема на FOSAMAX 10 mg на ден, в резултат на някои клинично нежелани лекарствени реакции, е била подобна на тази, по време на първите три години от проучването.

В едногодишно, двойно-сляпо, многоцентрово проучване, цялостният профил на безопасност и поносимост на FOSAMAX 70 mg, приеман веднъж седмично (n=519) беше подобен на този на FOSAMAX 10 mg, приеман веднъж дневно (n=370). Следните нежелани лекарствени реакции бяха докладвани от изследователите като вероятни, възможни, или сигурно свързани с лекарството, при 1% или повече процента от пациентите в едната или другата група: коремна болка (FOSAMAX 70 mg, приеман веднъж седмично, 3.7%; FOSAMAX 10 mg, приеман веднъж дневно 3.0%), мускулноскелетна болка (кости, мускули или стави) (2.9%, 3.2%), диспепсия (2.7%, 2.2%), киселинна регургитация (1.9%, 2.4%), гадене (1.9%, 2.4%), подуване на корема (1.0%, 1.4%), запек (0.8%, 1.6%), метеоризъм (0.4%, 1.6%), мускулни крампи (0.2%, 1.1%), гастрит (0.2%, 1.1%), и стомашна язва (0.0%, 1.1%).

Мъже

В две плацебо-контролирани, двойно-слепи, многоцентрови проучвания при мъже (двегодишно проучване на FOSAMAX 10 mg дневно [n=146] и едногодишно проучване на FOSAMAX 70 mg веднъж седмично [n=109]), профилът на безопасност на FOSAMAX беше като цяло подобен на този, наблюдаван при жени след менопауза.

Едновременно прилагане с естроген/хормонална заместителна терапия

В две проучвания (с продължителност една и две години) при жени с постменопаузална остеопороза (общ брой: n=853), профилът на безопасност и поносимост при комбинирана терапия с FOSAMAX 10 mg дневно и естроген + прогестерон (n=354) беше сравним с този на отделното лечение.

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 сигурно 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%), 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 понижаване на серумния калций до $< 8,0 \text{ mg/dl}$ ($2,0 \text{ mM}$) и на серумния фосфат до или по-малко от 2.0 mg P/dl (0.65 mM) е била сходна и при двете групи пациенти.

4.9 Предозиране

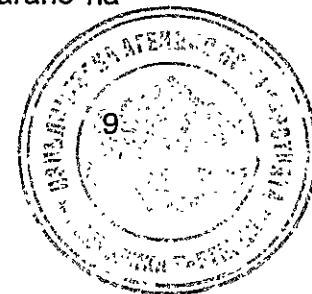
Значителна смъртност след единични перорални дози е наблюдаван при женски плъхове и мишки при 552 mg/kg (3256 mg/m^2) и 966 mg/kg (2898 mg/m^2) (еквивалент на перорална доза* при човека $27,600$ и $48,300 \text{ mg}$), респективно. При мъжките тези стойности са били малко по-високи, 626 и 1280 mg/kg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

Няма специфична информация за лечение при предозиране с FOSAMAX. Хипокалциемия, хипофосфатемия и нежелани лекарствени реакции от страна на горния отдел 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 при подрастващи плъхове. Най-ниската доза на alendronate, оказваща влияние върху костната минерализацията (водеща до остеомаляция) е 6000 пъти по-висока от антирезорбтивната. Оова 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.

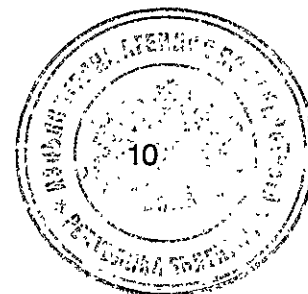
Остеопорозата при жени след менопауза

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 скоростта на костната резорбция надвишава скоростта на костното формиране. Тези промени водят до 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 разграждане на костния колаген (такива като хидроксипролин, дезоксипиридинолин 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.

Продължителното лечение на остеопорозата с FOSAMAX 10 mg/дневно редуцира уринната екскреция на маркерите за костна резорбция, дезоксипиридинолин и cross-linked N-телопептиди от типа I колаген, с приблизително 50 и 70%, съответно, като достига нива, сходни с тези при здрави жени преди менопауза. 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 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. Подобно намаляване в нивото на костен turnover е наблюдавано с FOSAMAX 70 mg приеман веднъж седмично по време на едногодишно проучване за лечение на остеопорозата.

Лечение на остеопороза



Жени в менопауза

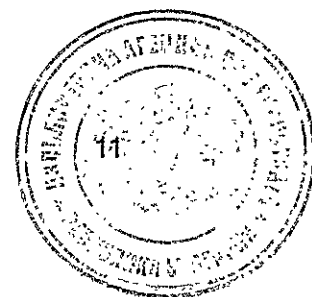
Ефект върху костната плътност

Ефикасността на FOSAMAX 10 mg/ дневно при жени с остеопороза, след менопаузата, е демонстрирана в четири клинични проучвания, продължили две или три години. При пациенти, получаващи FOSAMAX 10 mg/дневно средното увеличение на костната плътност (BMD) на гръбначния стълб, шийката на фемура и трохантера, на третата година от данните, събрани от двете най-големи изследвания, принципно идентични по дизайн, бяха 8.82%, 5.90% и 7.81%, респективно, спрямо плацебо.

Тези повишения бяха с висока статистическа значимост, както спрямо плацебо, така и спрямо изходните данни при всички места на измерване и при всяко проучване. Общата BMD на тялото също е повишена значително и в двете проучвания, което показва, че увеличението на костната маса на лумбалната част на гръбначния стълб и таза не е за сметка на останалите кости. Увеличението на BMD беше очевидно още на третия месец и продължи през целия тригодишен период на лечението. В две-годишното удължаване на тези проучвания, лечението с FOSAMAX 10 mg/ дневно води до продължи да увеличава BMD на лумбалната част на гръбначния стълб и трохантера (абсолютно допълнително увеличаване между трета и пета година: лумбалната част на гръбначния стълб, 0,94%; трохантер, 0,88%). BMD на шийката на фемура, предмишницата и цялото тяло беше поддържана. По този начин FOSAMAX обръща в обратна посока прогресията на остеопорозата. FOSAMAX беше еднакво ефективен независимо от възрастта, расата, изходните стойности на обмена в костите, бъбречната функция и употребата му едновременно с широка гама от други медикаменти.

При пациентки с постменопаузална остеопороза, лекувани с FOSAMAX 10 mg/веднъж дневно за една или две години, бяха изследвани ефектите от преустановяване на лечението. След прекъсването, костният обмен постепенно се възвръща към нивата преди лечението, като BMD не се увеличи повече, въпреки че не се наблюдава ускорена костна загуба. Тези данни показват, че лечението с FOSAMAX трябва да бъде продължително, за да доведе до прогресивно увеличение на костната маса.

Терапевтичната еквивалентност на FOSAMAX 70 mg/веднъж седмично и FOSAMAX 10 mg/веднъж дневно беше демонстрирано в едногодишно проучване на постменопаузални жени с остеопороза. Средното увеличаване на костната плътност в лумбалната част на гръбначния стълб в сравнение с изходните нива на първата година беше 5.1% (4.8%, 5.4%, 95% CI) при групата, лекувана с FOSAMAX 70 mg/веднъж седмично и 5.4% (5.0%, 5.8%, 95% CI) при групата, лекувана с FOSAMAX 10 mg/веднъж дневно. Двете терапевтични групи показаха подобни резултати по отношение на увеличаване на костната плътност на други места от скелета.



Ефекти върху честотата на настъпване на фрактури

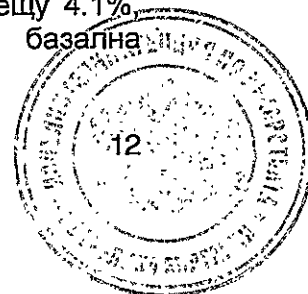
Анализът на данните на третата година от двете най-големи проучвания показва статистически и клинично-значимо намаление с 48% на частта от пациентите, лекувани с FOSAMAX, преживяващи една или повече фрактури на гръбначния стълб (3.2%), спрямо тази на плацебо (6.2%). Освен това, от пациентите, претърпяли фрактури на прешлените, тези лекувани с FOSAMAX са имали по-малко намаление на ръста (5.9 mm срещу 23.3 mm), дължащо се на по-малък брой и по-леки фрактури.

В допълнение, анализът на данните от пет проучвания, с прилагане на дози по-големи или равни на 2.5 mg, продължили 2 или 3 години, включващи двете изпитвания с най-продължително лечение, отчита значително намаление с 29% на честотата на невертебралните фрактури (FOSAMAX 9.0% срещу плацебо 12.6%).

Fracture Intervention Trial (FIT) включва две плацебо-контролирани проучвания при жени след менопауза: Тригодишно проучване от 2027 пациента, които при включване в проучването вече са имали най-малко една вертебрална (компресионна) фрактура, и Четиригодишно проучване от 4432 пациента с намалена костна маса, но без вертебрална фрактура при включване в проучването. 69% от пациентите в четири-годишното проучване са имали остеопороза, дефинирана като изходно ниво на BMD на бедрената шийка най-малко 2 стандартни отклонения под средната BMD за млади жени.

Комбинираните резултати от пациентите с остеопороза от двете проучвания показаха статистически и клинично значимо намаляване на честотата на: една или повече фрактури на прешлените (FOSAMAX, 4.7% срещу плацебо 8.9%, 48% редукция), две или повече фрактури на прешлените (0.3% срещу 2.3%, 88% редукция), една или повече болезнени фрактури на прешлените (1.5% срещу 3.0%, 50% редукция), всякакви болезнени фрактури (13.2% срещу 16.9%, 24% редукция); и фрактури на таза (1.1% срещу 1.7%, 40% редукция). Незначително намаляване с 18% беше наблюдавано по отношение на фрактурите на китката (предмишницата). При всички пациенти в проучването FIT, включително тези без остеопороза, намаляването на честотата на следните фрактури бяха: една или повече фрактури на прешлените, 46%; две или повече фрактури на прешлените, 84%; болезнени прешленни фрактури, 47%; всички болезнени фрактури, 18%; тазови, 36%; и фрактурите на китката (предмишницата), 6%.

Тригодишното проучване показва статистически значимо намаляване на честотата на: една или повече нови фрактури на прешлените FOSAMAX, 7.9% срещу плацебо 15.0%, 47% редукция); две или повече нови фрактури на прешлените (0.5% срещу 4.9%, 90% редукция); една или повече болезнени фрактури на прешлените (2.3% срещу 5.0%, 54% редукция); фрактури на таза (1.1% срещу 2.2%, 51% редукция); и фрактури на китката (предмишницата) (2.2% срещу 4.1%, 48% редукция). Освен това, в тази група пациенти с базална



вертебрална фрактура, лечението с FOSAMAX значително намали честотата на хоспитализациите (25% срещу 30.7%).

В Четиригодишното проучване, анализът на жените с остеопороза, показва статистически значимо намаляване на честотата на една или повече болезнени фрактури на прешлените (FOSAMAX, 12.9% срещу плацебо 16.2%, 22% редукция) и на една или повече фрактури на прешлените (2.5% срещу 4.8%, 48% редукция). Намаляване на честотата с 29% на фрактурите на таза (FOSAMAX, 1.0% срещу плацебо 1.4%) не достигна статистическа значимост по време на това проучване. При всички пациенти (включително тези без остеопороза), честотата на една или повече болезнени фрактури беше намалена с 14% и на една или повече вертебрални фрактури с 44%. Честотата на фрактурите на китката беше подобна при пациентите с остеопороза, лекувани с FOSAMAX (3.9%) или плацебо (3.8%); честотата на фрактурите на китката беше също така подобна при всички пациенти, лекувани с FOSAMAX (3.7%) или плацебо (3.2%).

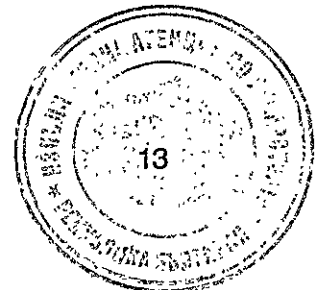
Като цяло, тези съществени резултати демонстрират ефикасността на FOSAMAX по отношение намаляването на честотата на фрактурите на гръбначния стълб и таза, които са най-честите места на остеопоротичните счупвания, свързани с най-голям морбидитет.

Хистология на костта

Хистологичните изследвания при 270 постменопаузални пациентки с остеопороза, лекувани с FOSAMAX с дози, вариращи от 1 до 20 mg/дневно за една, две или три години, показват нормална минерализация и структура, така еакто и очакваното намаление на обмена на костите, сравнено с плацебо. Тези данни, заедно с нормалната костна хистология и наблюдаваното увеличение на плътността на костите при овариектомирани плъхове и маймуни (бабуини), подложени продължително време на лечение с alendronate, показват, че костта, формирана по време на терапията с FOSAMAX е с нормално качество.

Мъже

Въпреки че остеопорозата превалява по-слабо при мъже, отколкото при постменопаузални жени, значителна част от остеопоротичните фрактури настъпват при мъже. Честотата на вертебрални деформации изглежда е подобна при мъже и жени. Лечението на мъже с остеопороза с FOSAMAX 10 mg/веднъж дневно за две години намали уринната екскреция на cross-linked N-телопептиди от типа I колаген с приблизително 60% и костно-специфичната алкална фосфатаза с приблизително 40%. Подобно намаляване в нивото на костен turnover е наблюдавано с FOSAMAX 70 mg приеман веднъж седмично по време на едногодишно проучване за лечение на остеопорозата.



Ефективността на FOSAMAX при мъже с остеопороза беше демонстрирана в две клинични проучвания.

В двегодишно проучване със FOSAMAX 10 mg/ веднъж дневно (възраст 31 до 87; средно, 63), на втората година, средното увеличение на BMD спрямо плацебо при мъже, приемащи FOSAMAX 10 mg/веднъж дневно беше: лумбалната част на гръбначния стълб, 5.3%; шийката на бедрената кост, 2.6%; трохантер, 3.1%; и цялото тяло, 1.6% (общо $p \leq 0.001$). В съответствие с далеч по-големи проучвания при постменопаузални жени, при тези мъже, FOSAMAX 10 mg/веднъж дневно намали честотата на нови вертебрални фрактури (оценени чрез количествена рентгенография) относно плацебо (0.8% срещу 7.1%, респективно; $p=0.017$) и , съответно, също така намали загубата на височина (-0.6мм срещу -2.4мм, съответно; $p=0.022$).

В едногодишно проучване със FOSAMAX 70 mg/веднъж седмично (възраст 38 до 91; средно, 66), на първата година средното увеличение на BMD беше значимо спрямо плацебо, на следните места: лумбалната част на гръбначния стълб, 2.8% ($p \leq 0.001$); шийката на бедрото, 1.9% ($p = 0.007$); трохантер, 2.0% ($p \leq 0.001$); и цялото тяло, 1.2% ($p=0.018$). Тези стойности на нарастване на BMD бяха подобни на наблюдаваните на първата година от проучването с 10 mg недтъжг дневно.

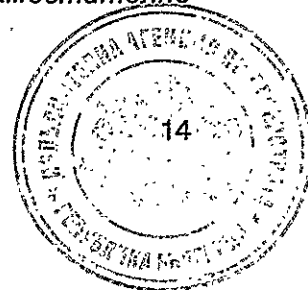
И в двете проучвания FOSAMAX беше ефективен независимо от възрастта, гонадната функция или изходните стойности на BMD (шийка на бедрената кост и лумбална част на гръбначния стълб).

Профилактика на остеопороза при жени в менопауза

Профилактиката на костна загуба беше демонстрирана и в двете 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, таз (бедрената шийка и трохантер) и цялото тяло. Обратно, FOSAMAX 5 mg дневно ефективно предпази от костна загуба, и доведе до значително високо увеличение на костната маса във всички тези места. Средният процент на увеличение на BMD в сравнение с изходните данни в лумбалната част на гръбначния стълб, шийката на бедрената кост, 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.

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

Едновременно прилагане с естроген/хормонално заместително лечение (ХЗЛ)



Ефектът върху BMD на лечението с FOSAMAX 10 mg веднъж дневно и с конюгиран естроген (0.625 mg дневно) както самостоятелно, така и в комбинация, беше оценен в две-годишно проучване при хистеректомирани постменопаузални жени с остеопороза. На втората година, увеличението на BMD в лумбалната част на гръбначния стълб в сравнение с изходните стойности беше значително по-голямо при комбинираното лечение (8.3%), отколкото при самостоятелното лечение с естроген или FOSAMAX (и за двете 6.0%).

Ефектът върху BMD след добавянето на FOSAMAX към стабилна доза (за най-малко една година) на хормоналното заместително лечение (естроген \pm прогестин) беше оценен в едногодишно проучване при постменопаузални жени с остеопороза. Добавянето на FOSAMAX 10 mg веднъж дневно към хормоналното заместително лечение доведе на първата година до значително по-голямо увеличаване на BMD в лумбалната част на гръбначния стълб (3.7%) спрямо самостоятелно хормонално заместително лечение (1.1%).

При тези проучвания беше наблюдавано значително увеличаване или благоприятно повлияване на BMD при комбинираното лечение, сравнено с ХЗЛ самостоятелно, в областта на целия таз, бедрената шийка, и трохантера. Не бе наблюдаван значителен ефект върху BMD на цялото тяло.

Остеопороза, предизвикана от лечение с глюкокортикостероиди

Продължителното използване на глюкокортикостероиди е свързано обичайно с развитие на остеопороза и води до фрактури (особено вертебрални, на таза, 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 инхибиране 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 глюкокортикостероиди (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, не 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 (бяла 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 прилагане 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%.

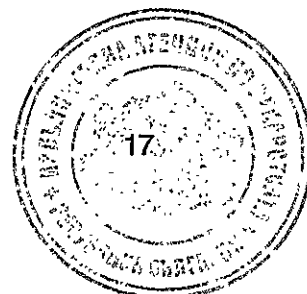
Биотрансформация

Няма доказателства за метаболизирането на alendronate при хора и животни.

Елиминиране

След еднократна I.V. доза на [¹⁴C] 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, бъбречният клирънс на alendronate беше 71 ml/min. Плазмената концентрация падна повече от 95% в рамките на 6 часа след I.V. приложение. Крайното време на полуелиминиране 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 очаква, 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 – 80.00 mg/tab
Anhydrous Lactose - 103.95 mg/tab.
Croscarmellose Sodium - 2.00 mg/tab.
Magnesium Stearate - 1.00 mg/tab.
Carnauba Wax – 0.2 mg/tab.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма такива.

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте продукта добре затворен в оригиналната опаковка при температура под 30°C.

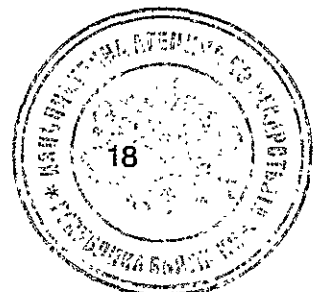
6.5 Данни за опаковката

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

Вторична опаковка - картонена кутия

Всяка опаковка съдържа 14 и 28 таблетки.

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 ОТ ЗЛАХМ

9600151

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

28.06.1996 г.

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Месец юли 2004 г.

