

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

FOSAMAX<sup>R</sup>

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το FOSAMAX περιέχει ανά δισκίο 6.53 ή 13.05mg τριένυδρο άλας alendronate monosodium, το οποίο είναι μοριακά ισοδύναμο με 5.0 και 10mg ελεύθερου οξέος, alendronic acid, αντιστοίχως.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Το FOSAMAX διατίθεται σε στιλπνά, σχήματος οβάλ, λευκά ως υπόλευκα δισκία (5mg και 10mg)

Για τα έκδοχα βλέπε λήμμα 6.1

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, το FOSAMAX ενδείκνυται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης και την μείωση της συχνότητας εμφάνισης καταγμάτων συμπεριλαμβανομένων αυτών του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης (συμπιεστικά σπονδυλικά κατάγματα).
- Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο, να αναπτύξουν οστεοπόρωση, το FOSAMAX ενδείκνυται για την πρόληψη της οστεοπόρωσης
- Το FOSAMAX ενδείκνυται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης στους άνδρες με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων.
- Το FOSAMAX ενδείκνυται σε άνδρες και γυναίκες, για τη θεραπεία και πρόληψη της οστεοπόρωσης που προκαλείται από τη λήψη γλυκοκορτικοειδών.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το FOSAMAX πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον τριάντα (30) λεπτά, πριν το πρώτο γεύμα ή ρόφημα της ημέρας, όπως και πριν τη λήψη άλλου φαρμακευτικού σκευάσματος, με ένα γεμάτο ποτήρι νερό βρύσης. Αλλα ποτά (συμπεριλαμβανομένου και του μεταλλικού νερού), φαγητά και ορισμένα φάρμακα είναι πιθανόν να μειώσουν την απορρόφηση του FOSAMAX (βλέπε αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων).

Για να διευκολυνθεί η κατάποση του φαρμάκου στο στομάχι ώστε να μειωθεί η πιθανότητα τοπικού ερεθισμού όπως και ερεθισμού του οισοφάγου/ ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση), θα πρέπει :

- Το FOSAMAX να λαμβάνεται μόλις ο ασθενής σηκωθεί από το κρεβάτι με ένα γεμάτο ποτήρι νερό βρύσης.
- Οι ασθενείς να μην μασούν τα δισκία και να μην τα διαλύουν μέσα στο στόμα τους επειδή είναι δυνατόν να εμφανισθεί στοματοφαρυγγική εξέλκωση.
- Οι ασθενείς να μην ξαπλώνουν έως όταν πάρουν το πρώτο γεύμα της ημέρας και τουλάχιστον για 30 λεπτά μετά την λήψη του δισκίου.

- **Οι ασθενείς να μην λαμβάνουν το FOSAMAX εάν πρόκειται να ξαπλώσουν ή πριν σηκωθούν από το κρεβάτι.**

Οι ασθενείς θα πρέπει με το διαιτολόγιό τους να λαμβάνουν συμπληρωματική ποσότητα ασβεστίου και βιταμίνη D, αν η λήψη με την τροφή δεν είναι επαρκής (βλέπε 4.4.Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση).

Δε χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας για ηλικιωμένους ασθενείς ή για ασθενείς με ήπια ως μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 35 έως 60ml/min).

Το FOSAMAX δεν συνιστάται για ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <35ml/min) λόγω έλλειψης εμπειρίας.

#### Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 10mg μία φορά την ημέρα.

#### Πρόληψη της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 5mg μία φορά την ημέρα.

Θεραπεία της οστεοπόρωσης στους άνδρες

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 10mg μία φορά την ημέρα

#### Θεραπεία και πρόληψη της οστεοπόρωσης σε άνδρες και γυναίκες που προκαλείται από τη λήψη γλυκοκορτικοειδών.

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 5mg την ημέρα, εκτός των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που δε λαμβάνουν οιστρογόνα και για τις οποίες η συνιστώμενη δοσολογία είναι 10mg μία φορά την ημέρα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Διαταραχές στην κινητικότητα του οισοφάγου οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της κένωσης του οισοφάγου, όπως στενώσεις ή αχαλασία.
- Αδυναμία του ασθενή να παραμένει όρθιος ή να καθίσει σε όρθια στάση για τουλάχιστον 30 λεπτά.
- Υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του προϊόντος.
- Υπασβεσταιμία (βλέπε 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το FOSAMAX, όπως και άλλα διφωσφονικά, μπορεί να προκαλέσει τοπικό ερεθισμό του βλενογόννου του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στον οισοφάγο, όπως οισοφαγίτιδα, οισοφαγικά έλκη και οισοφαγικές διαβρώσεις, σπάνια ακολουθούμενες από οισοφαγική στένωση έχουν αναφερθεί για ασθενείς που έπαιρναν FOSAMAX. Σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν σοβαρές και απαιτήθηκε εισαγωγή στο νοσοκομείο. Οι γιατροί θα πρέπει συνεπώς να είναι ενήμεροι για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν πιθανό οισοφαγικό ερεθισμό. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να διακόπτουν το FOSAMAX και να ζητούν ιατρική συμβουλή αν παρουσιάσουν

δυσφαγία, οδυνοφαγία, οπισθοστερνικό πόνο ή εμφάνιση ή/και επιδείνωση του αισθήματος καύσου.

Ο κίνδυνος για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον οισοφάγο εμφανίζεται αυξημένος σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν το FOSAMAX σύμφωνα με τον ενδεδειγμένο τρόπο και/ή συνεχίζουν να λαμβάνουν FOSAMAX αφού εμφανίσουν συμπτώματα οισοφαγικού ερεθισμού. Για το λόγο αυτό είναι πολύ σημαντικό οι ασθενείς να λαμβάνουν πλήρεις και σαφείς οδηγίες για τον τρόπο χορήγησης του φαρμάκου (βλέπε Δοσολογία και τρόπος χορήγησης). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι αν δεν ακολουθούν αυτές τις οδηγίες μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος πρόκλησης ανεπιθύμητων προβλημάτων στον οισοφάγο.

Ενώ σε εκτεταμένες κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης τέτοιων περιστατικών, σπάνια έχουν γίνει αναφορές (μετά την κυκλοφορία του προϊόντος) για γαστρικό έλκος και έλκος του δωδεκαδακτύλου, μερικά από τα οποία ήταν σοβαρά και με επιπλοκές. Ωστόσο δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση.

Λόγω της πιθανότητας πρόκλησης ερεθισμού του βλεννογόνου του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος και επιδείνωσης της παρούσας νόσου, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται το FOSAMAX σε ασθενείς με ενεργά προβλήματα από το γαστρεντερικό, όπως δυσφαγία, οισοφαγικοί νόσοι, γαστρίτιδα, δωδεκαδακτυλίτιδα ή έλκη.

Το FOSAMAX δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 35ml/min (βλέπε Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Αιτίες εμφάνισης οστεοπόρωσης εκτός της έλλειψης οιστρογόνων, της προχωρημένης ηλικίας και της χρήσης γλυκοκορτικοειδών πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη.

Η υπασβεσταιμία θα πρέπει να θεραπεύεται πριν την έναρξη της θεραπείας με FOSAMAX (βλέπε Αντενδείξεις). Άλλες διαταραχές του μεταβολισμού των ιόντων (όπως έλλειψη της βιταμίνης D) θα πρέπει επίσης να θεραπεύονται αποτελεσματικά. Λόγω των θετικών επιδράσεων του FOSAMAX στην αύξηση της επιμετάλλωσης του οστού, μπορεί να εμφανισθούν μικρές, ασυμπτωματικές μειώσεις στο ασβέστιο και τον φώσφορο του ορού, ιδιαιτέρως σε ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή, στους οποίους η απορρόφηση ασβεστίου μπορεί να είναι μειωμένη.

Είναι σημαντικό να εξασφαλίζεται η λήψη επαρκούς ποσότητας ασβεστίου και βιταμίνης D σε ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή.

Το FOSAMAX δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και δεν θα πρέπει να χορηγείται σ' αυτά.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Είναι πιθανόν συμπληρώματα ασβεστίου, αντιόξινα και άλλα από του στόματος λαμβανόμενα φάρμακα να επηρεάζουν την απορρόφηση του FOSAMAX όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα με αυτό. Για το λόγο αυτό, μετά τη λήψη του FOSAMAX, οι ασθενείς θα πρέπει να περιμένουν τουλάχιστον μισή ώρα πριν λάβουν οποιοδήποτε άλλο φάρμακο από το στόμα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης οιστρογόνων, HRT (οιστρογόνα ή προγεστίνη) και FOSAMAX, έχει αξιολογηθεί σε δύο κλινικές μελέτες διάρκειας ενόχης δύο ετών σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Η συνδυασμένη χορήγηση του FOSAMAX και HRT οδήγησε σε μεγαλύτερες αυξήσεις στην οστική μάζα μαζί με μεγαλύτερες μειώσεις στην ανάπλαση του οστού από ότι με κάθε θεραπεία χωριστά.

Σ' αυτές τις μελέτες το προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας του συνδυασμού ήταν σύμφωνο με αυτό της κάθε θεραπείας χωριστά (βλ. Ανεπιθύμητες ενέργειες, ταυτόχρονη χορήγηση οιστρογόνων /θεραπείας υποκατάστασης ορμονών (HRT)).

Γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση που μετείχαν σε κλινικές μελέτες, έλαβαν οιστρογόνα (ενδοκοιλικά, διαδερμικά ή από του στόματος) ενώ ελάμβαναν ταυτόχρονα FOSAMAX. Δε διαπιστώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που να αποδώθηκαν στην ταυτόχρονη χορήγηση των δύο φαρμάκων.

Δεν αναμένονται άλλες, κλινικής σημασίας, αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα με βάση τις επιδράσεις λόγω της δέσμευσης με τις πρωτεΐνες, της νεφρικής απέκκρισης ή του μεταβολισμού των άλλων φαρμάκων (βλέπε 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες) ενώ καμμία δεν έχει παρατηρηθεί με FOSAMAX σε μελέτες οστεοπόρωσης στους άνδρες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άτομα που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή.

#### **4.6 Χορήγηση κατά την κύηση και τη γαλουχία**

##### **Χορήγηση κατά την κύηση**

Το FOSAMAX δεν έχει μελετηθεί σε εγκύους γυναίκες και δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτές. Σε μελέτες τοξικότητας στη φάση της ανάπτυξης, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε δόσεις έως και 25mg/kg/ημερησίως σε αρουραίους και 35mg/kg/ημερησίως σε κουνέλια.

##### **Χορήγηση κατά τη γαλουχία**

Το FOSAMAX δεν έχει μελετηθεί σε θηλάζουσες γυναίκες και δεν θα πρέπει να χορηγείται σε αυτές.

#### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι το FOSAMAX επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης ή του χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### **Κλινικές μελέτες**

Σε κλινικές μελέτες το FOSAMAX ήταν γενικά καλά ανεκτό. Σε μελέτες διάρκειας έως και πέντε χρόνια οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες και γενικά δεν απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας.

##### **Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες**

Σε δύο μεγάλες ταυτόσημα σχεδιασμένες, μελέτες διάρκειας τριών ετών το προφίλ ασφάλειας του FOSAMAX 10mg / ημέρα και του placebo ήταν παρόμοια. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες του ανώτερου γαστρεντερικού αναφέρθηκαν από τους ερευνητές ως δυνατόν, πιθανόν ή μετά βεβαιότητας συσχετιζόμενες με το φάρμακο σε ποσοστό  $\geq 1\%$  των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με FOSAMAX 10mg / ημέρα και σε αριθμητικά μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo: κοιλιακός πόνος (FOSAMAX 6,6%, έναντι placebo 4,8%), δυσπεψία (3.6%, 3.5%), οισοφαγικό έλκος (1.5%, 0.0%), δυσφαγία (1.0%, 0.0%) και κοιλιακή διάταση (1.0%, 0.8%).

Σπανιότερα εμφανίσθηκε εξάνθημα και ερύθημα.

Οι ακόλουθες επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν από τους ερευνητές ως δυνατόν, πιθανόν ή μετά βεβαιότητας συσχετιζόμενες με το φάρμακο σε ποσοστό  $\geq 1\%$  των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με FOSAMAX 10mg/ημέρα και σε αριθμητικά μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo: μυοσκελετικοί (οστών, μυών ή αρθρώσεων) πόνοι (FOSAMAX 4.1% έναντι placebo 2.5%), δυσκοιλιότητα (3.1% , 1.8%) διάρροια (3.1%, 1.8%) μετεωρισμός (2.6% , 0.5%) και πονοκέφαλος (2.6% , 1.5%)

Κατά την επέκταση των ανωτέρω αναφερθέντων μελετών κατά δύο έτη (έτη θεραπείας 4 και 5) το συνολικό προφίλ ασφάλειας του FOSAMAX 10mg / ημέρα ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των τριών ετών κλινικής μελέτης ελεγχόμενης με placebo. Επι πλέον η αναλογία των ασθενών που διέκοψαν το FOSAMAX 10mg/ημέρα, λόγω κάποιας κλινικά ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν παρόμοια με εκείνη που παρουσιάστηκε κατά την διάρκεια των τριών πρώτων χρόνων της μελέτης.

#### *Θεραπεία της οστεοπόρωσης στους άνδρες*

Σε μία πολυκεντρική μελέτη δύο ετών ,διπλή τυφλή , ελεγχόμενη με placebo ,το προφίλ ασφάλειας του FOSAMAX 10mg μία φορά την ημέρα σε 146 άνδρες ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών

#### *Πρόληψη της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες*

Σε τρεις μελέτες διάρκειας δύο ή τριών ετών, όπου συμμετείχαν γυναίκες ηλικίας 40-60 ετών τα προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας του FOSAMAX 5mg/ημέρα και του placebo ήταν παρόμοια. Η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε από τους ερευνητές ως δυνατόν, πιθανόν ή με βεβαιότητα σχετιζόμενη με το φάρμακο σε ποσοστό  $\geq 1\%$  των ασθενών που έλαβαν FOSAMAX 5mg/ημέρα και σε αριθμητικά μεγαλύτερη συχνότητα από το placebo ήταν δυσπεψία (FOSAMAX 1.9% έναντι placebo 1.7%).

#### *Ταυτόχρονη χορήγηση οιστρογόνων / θεραπεία υποκατάστασης ορμονών (HRT).*

Σε δύο μελέτες ,(διάρκειας ενός και δύο ετών) που συμμετείχαν γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση (n=853),το προφίλ της ασφάλειας και ανεκτικότητας της συνδυασμένης θεραπείας με FOSAMAX 10mg μία φορά την ημέρα και οιστρογόνα + προγεστίνη (n=354) ήταν ανάλογο με αυτό της κάθε θεραπείας χωριστά.

#### *Θεραπεία και πρόληψη της οστεοπόρωσης που προκαλείται από την λήψη γλυκοκορτικοειδών*

Σε δύο πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με placebo, διπλές-τυφλές μελέτες, διάρκειας ενός έτους, όπου συμμετείχαν ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, το συνολικό προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας του FOSAMAX 5mg και 10mg/ημέρα ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό του placebo. Οι ακόλουθες γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν από τους ερευνητές ως δυνατόν, πιθανόν ή μετά βεβαιότητας συσχετιζόμενες με το φάρμακο σε ποσοστό  $\geq 1\%$ , των ασθενών που έλαβαν είτε FOSAMAX 5mg ή 10mg/ημέρα και σε αριθμητικά μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με το placebo: κοιλιακό άλγος (FOSAMAX 10mg, 3,2%, FOSAMAX 5mg 1.9%/ placebo 0,0%), παλινδρόμηση οξέος (2.5%, 1.9%, 1.3%), δυσκοιλιότητα (1.3%, 0.6%, 0.0%), μέλαινα κένωση (1.3%, 0.0%, 0.0%) και ναυτία (0.6%, 1.2%, 0.6%).

Το δεύτερο χρόνο των μελετών η συνολική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα που εμφάνισε ο

πληθυσμός στον οποίο η οστεοπόρωση επάγεται από τη χρήση γλυκοκορτικοειδών, ήταν σε συμφωνία με τις παρατηρήσεις από τον πρώτο χρόνο.

#### Εμπειρία από την κυκλοφορία του φάρμακου

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου:  
*Σώμα ως σύνολο:* Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης και σπάνια αγγειοοίδημα. Όπως και με άλλα διφωσφονικά, έχουν αναφερθεί παροδικά συμπτώματα όπως αυτά της ανταπόκρισης οξείας φάσης(μυαλγία, αδιαθεσία και σπάνια πυρετός ) με το FOSAMAX ,τυπικά σε συσχέτισμό με την έναρξη της θεραπείας.

*Γαστρεντερικές:* ναυτία, έμετος, οισοφαγίτιδα, οισοφαγική διάβρωση, οισοφαγικά έλκη , σπάνια οισοφαγική στένωση και στοματοφαρυγγική εξέλκωση, σπάνια, γαστρικά ή δωδεκαδακτυλικά έλκη, κάποια σοβαρά και με επιπλοκές, αν και δεν έχει τεκμηριωθεί κάποια αιτιολογική συσχέτιση (βλέπε 4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

*Δέρμα:* εξάνθημα (σε κάποιες περιπτώσεις συνοδευόμενο με φωτοευαισθησία), κνίδωση.

*Ειδικές αισθήσεις:* Σπάνια ραγοειδίτιδα, σπάνια σκληρίτιδα.

#### Εργαστηριακά ευρήματα

Σε κλινικές μελέτες ασυμπτωματική, ήπια και παροδική μείωση των επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου του αίματος παρατηρήθηκε περίπου σε 18 και 10% των ασθενών αντιστοίχως, που ελάμβαναν FOSAMAX έναντι περίπου 12 και 3% των ασθενών που ελάμβαναν placebo. Πάντως η συχνότητα μείωσης των επιπέδων του ασβεστίου στο πλάσμα (σε <8.0mg/dl [2.0mM]) και του φωσφόρου του ορού (σε ≤ 2.0mg/dL [0.65mM]) ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπείας

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Σημαντική θνησιμότητα μετά από εφάπαξ χορήγηση από του στόματος, παρατηρήθηκε σε θηλυκούς αρουραίους και ποντίκια στα 552mg/kg (3256mg/m<sup>2</sup>) και 966mg/kg (2898mg/m<sup>2</sup>) (ισοδύναμες με ανθρώπινες δόσεις, χορηγούμενες από το στόμα\* 27,600και 48,300mg αντίστοιχα. Στα αρσενικά οι τιμές αυτές ήσαν ελαφρά πίο υψηλές, 626 και 1280mg/kg αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε θάνατος σε σκύλους με από του στόματος χορήγηση έως και 200mg/kg (4000mg/m<sup>2</sup>) (ισοδύναμη με ανθρώπινη δόση\* 10.000mg χορηγούμενη από το στόμα)

\*Βασισμένο σε ασθενείς βάρους 50kg.

Δεν υπάρχει διαθέσιμη κάποια συγκεκριμένη πληροφορία για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με FOSAMAX. Υπασβεσταιμία, υποφωσφαταιμία και ανεπιθύμητες ενέργειες από το ανώτερο γαστρεντερικό , όπως γαστρική δυσφορία, οπισθοστερνικός καύσος, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα, ή έλκος μπορεί να προκληθούν από υπερβολική από του στόματος λήψη. Θα πρέπει να χορηγείται γάλα ή αντιόξινα ώστε να δεσμευθεί το alendronate. Λόγω του κινδύνου οισοφαγικού ερεθισμού, θα πρέπει να αποφεύγεται πρόκληση εμέτου και η ασθενής θα πρέπει να παραμένει σε όρθια στάση (καθιστή ή όρθια).

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**Κωδικός ATC : M05 BA04**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Το alendronate είναι ένα αμινοδιφωσφονικό άλας που σε μελέτες με ζώα έδειξε ότι συσσωρεύεται επιλεκτικά σε θέσεις όπου συμβαίνει οστική απορρόφηση ειδικά κάτω από τους οστεοκλάστες και αναστέλλει την οστική απορρόφηση, χωρίς να έχει άμεση επίδραση στη δημιουργία του οστού. Καθώς η δημιουργία του οστού και η απορρόφηση αλληλοεξαρτώνται, η δημιουργία του οστού μειώνεται επίσης αλλά λιγότερο από ότι η απορρόφηση, οδηγώντας σε σταδιακή αύξηση της οστικής μάζας. Κατά τη διάρκεια συνεχούς έκθεσης στο alendronate, το φυσιολογικό οστό που σχηματίζεται, ενσωματώνει το alendronate στο πλέγμα του, όπου και παραμένει φαρμακολογικά ανενεργό.

### Οστεοπόρωση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Καθημερινές από τους στόματος δόσεις alendronate, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δημιουργούν βιοχημικές μεταβολές ενδεικτικές της δοσο-εξαρτώμενης αναστολής της οστικής απορρόφησης, όπως μείωση του ασβεστίου στα ούρα και μείωση της απέκκρισης των δεικτών αποικοδόμησης του οστικού κολλαγόνου από τα ούρα (όπως υδροξυπρολίνη, δεσοξυπυριδινολίνη και διασταυρούμενα N-τελοπεπτιδία του κολλαγόνου τύπου I). Οι βιοχημικές αυτές μεταβολές επανέρχονται στις αρχικές τιμές, μόλις μετά από τριών εβδομάδων διακοπή του alendronate, παρά τη μακροχρόνια δέσμευση του alendronate στο σκελετό.

Μεγάλης διάρκειας θεραπεία οστεοπόρωσης με FOSAMAX 10mg ημερησίως (έως 5 χρόνια), έδειξε ότι μειώνει την απέκκριση δεικτών της οστικής απορρόφησης από τα ούρα, της δεοξυπυριδινολίνης και των διασταυρούμενων N-τελοπεπτιδίων του κολλαγόνου τύπου I, περίπου κατά 50% και 70% αντιστοίχως, για να φθάσει στα επίπεδα που απαντούν σε υγιείς προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Παρόμοιες μειώσεις έχουν παρουσιασθεί σε μελέτες πρόληψης οστεοπόρωσης με ασθενείς που ελάμβαναν FOSAMAX 5mg ημερησίως. Η μείωση στο ρυθμό οστικής απορρόφησης όπως φάνηκε από τη μέτρηση των δεικτών εμφανίσθηκε νωρίς κατά τον πρώτο μήνα και μετά από τρεις έως έξι μήνες έφθασε ένα σταθερό επίπεδο (PLATEAU) το οποίο διατηρήθηκε καθ'όλη τη διάρκεια της θεραπείας με FOSAMAX. Σε μελέτες θεραπείας οστεοπόρωσης με FOSAMAX 10mg την ημέρα, οι δείκτες του οστικού σχηματισμού, οστεοκαλσίνη και ειδική οστική αλκαλική φωσφατάση μειώθηκαν περίπου κατά 50% και η ολική αλκαλική φωσφατάση του ορού περίπου κατά 25-30% ώστε έφθασαν ένα σταθερό επίπεδο (PLATEAU) μετά από 6-12 μήνες. Σε μελέτες πρόληψης οστεοπόρωσης με FOSAMAX 5mg την ημέρα, μειώθηκε η οστεοκαλσίνη και η ολική αλκαλική φωσφατάση του ορού κατά προσέγγιση 40% και 15% αντιστοίχως.

### Θεραπεία

#### Επίδραση στην Οστική Πυκνότητα

Η αποτελεσματικότητα του FOSAMAX 10mg εφ'άπαξ ημερησίως στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση παρουσιάστηκε σε 4 κλινικές μελέτες διάρκειας 2 ή 3 ετών. Σε ασθενείς που έλαβαν FOSAMAX 10mg ημερησίως η μέση αύξηση της οστικής πυκνότητας (BMD) στη σπονδυλική στήλη, στον αυχένα του μηριαίου και στον τροχαντήρα, με δεδομένα τριών χρόνων από τις ταυτόσημα σχεδιασμένες δύο μεγαλύτερες σε διάρκεια μελέτες ήταν 8.82% 5.90% και 7.81% αντίστοιχα, συγκριτικά με το placebo.

Οι αυξήσεις αυτές ήταν σημαντικά πιο υψηλές τόσο από την αρχική τιμή όσο και από το placebo, σε κάθε θέση μέτρησης και σε κάθε μελέτη. Η συνολική οστική μάζα επίσης αυξήθηκε σημαντικά και στις δύο μελέτες δεικνύοντας ότι οι αυξήσεις της οστικής μάζας που παρατηρήθηκαν στη σπονδυλική στήλη και το ισχίο, δε συνέβησαν εις βάρος άλλων θέσεων στο σκελετό. Αυξήσεις στην οστική μάζα, εμφανίσθηκαν μόλις στον τρίτο μήνα της θεραπείας και συνεχίσθηκαν σε όλη

τη διάρκεια των τριών χρόνων της θεραπείας. Κατά την επέκταση κατά 2 χρόνια αυτών των μελετών, η θεραπεία με FOSAMAX 10mg την ημέρα οδήγησε σε διαρκή αύξηση της οστικής πυκνότητας (BMD) στη σπονδυλική στήλη και στον τροχαντήρα (απόλυτα επιπρόσθετες αυξήσεις μεταξύ του 3ου και 5ου έτους: σπονδυλική στήλη 0.94%, τροχαντήρας 0.88%). Η οστική μάζα στον αυχένα του μηριαίου, στον πήχυ και στο σύνολο του σώματος είχε διατηρηθεί. Επομένως το FOSAMAX αναστέλλει την πρόοδο της οστεοπόρωσης.

Το FOSAMAX ήταν εξίσου αποτελεσματικό ανεξαρτήτως ηλικίας, φυλής, αρχικού ρυθμού οστικής εναλλαγής, νεφρικής λειτουργίας και ταυτόχρονης χορήγησης του με ευρύ αριθμό κοινώς χρησιμοποιούμενων φαρμάκων.

Σε ασθενείς με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση οι οποίες έλαβαν FOSAMAX 10mg την ημέρα για ένα ή δύο χρόνια, αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις μετά τη διακοπή της θεραπείας. Μετά τη διακοπή της θεραπείας η αποικοδόμηση του οστού επανήλθε βαθμιαία στα προ της θεραπείας επίπεδα και η οστική πυκνότητα BMD δεν αυξήθηκε περαιτέρω αν και δεν παρατηρήθηκε επιτάχυνση της απώλειας οστικής μάζας. Τα δεδομένα αυτά δεικνύουν ότι η θεραπεία με FOSAMAX πρέπει να συνεχίζεται καθημερινά προκειμένου να υπάρχει προοδευτική αύξηση της οστικής μάζας.

#### Επίδραση στη συχνότητα εμφάνισης κατάγματος

Η ανάλυση των δεδομένων από τις δύο μεγάλες μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, διάρκειας τριών χρόνων όπου οι ασθενείς έλαβαν διαφορετικές δόσεις, έδειξε στατιστικά και κλινικά σημαντική μείωση κατά 48% στη συχνότητα εμφάνισης ενός ή περισσότερων σπονδυλικών καταγμάτων σε ασθενείς που έλαβαν FOSAMAX (3,2%) σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo (6,2%). Επιπλέον στους ασθενείς που έλαβαν FOSAMAX και είχαν υποστεί κάποιο προηγούμενο σπονδυλικό κάταγμα υπήρχε μείωση στην απώλεια ύψους (5,9mm έναντι 23,3mm) εξαιτίας της μείωσης τόσο του αριθμού όσο και της βαρύτητας των καταγμάτων.

Επίσης η ανάλυση των συγκεντρωτικών δεδομένων από πέντε μελέτες διάρκειας 2 ή 3 χρόνων συμπεριλαμβανομένων των δύο μεγάλων μελετών, όπου οι ασθενείς ελάμβαναν δόσεις  $\geq 2,5\text{mg}$ , παρουσίασε μια σημαντική μείωση 29% στη συχνότητα εμφάνισης μη σπονδυλικών καταγμάτων (FOSAMAX 9,0% έναντι 12,6% στο placebo)

Η ανάλυση των δεδομένων τριών χρόνων από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση που συμμετείχαν στη μελέτη Vertebral Fracture Study of the Fracture International Trial (FIT) και οι οποίες είχαν πριν την έναρξη της μελέτης τουλάχιστον ένα σπονδυλικό (συμπιεστικό) κάταγμα, επίσης έδειξε μείωση στη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων λόγω του FOSAMAX. Η θεραπεία με FOSAMAX βρέθηκε ότι οδηγεί σε στατιστικώς σημαντικές και κλινικά ουσιαστικές μειώσεις στο ποσοστό των ασθενών που παρουσιάζουν: ένα ή περισσότερα νέα σπονδυλικά κατάγματα (FOSAMAX 8,0% έναντι 15,0% με placebo, μείωση 47%) δύο ή περισσότερα νέα σπονδυλικά κατάγματα (0,5% έναντι 4,9%, μείωση 90%) ένα ή περισσότερα επίπονα σπονδυλικά κατάγματα (2,3% έναντι 5,0% μείωση 55%), οποιοδήποτε κλινικό (π.χ επίπονο) κάταγμα (13,7% έναντι 18,3% μείωση 28%) κατάγματα ισχίου (1,1% έναντι 2,2%, μείωση 51%) και κατάγματα καρπού (πήχυς) (2,2% έναντι 4,1% μείωση 48%). Αναλόγως παρόμοια μείωση στην εμφάνιση καταγμάτων του ισχίου και του καρπού εμφανίσθηκε από την ανάλυση των δεδομένων πέντε μελετών για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. (Βλέπε ανωτέρω)

Επιπλέον η θεραπεία με FOSAMAX έδειξε ότι μειώνει σημαντικά τις εισαγωγές στο νοσοκομείο για οποιαδήποτε αιτία (24,9% έναντι 30,4%, μείωση 20%). Η διαφορά αυτή φαίνεται να σχετίζεται, τουλάχιστον εν μέρει, με τη μείωση στη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων.



Για περισσότερο από τρία χρόνια η μείωση της συχνότητας εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων (FOSAMAX σε σύγκριση με placebo) στη Μελέτη Σπονδυλικών Καταγμάτων της FIT (στην οποία όλες οι γυναίκες είχαν υποστεί τουλάχιστον ένα από τα βασικά σπονδυλικά κατάγματα) ήταν σε συμφωνία με τα δεδομένα από τις δύο προηγούμενες μεγάλες θεραπευτικές μελέτες (βλέπε ανωτέρω) στις οποίες ποσοστό 80% των γυναικών που συμμετείχαν δεν είχαν υποστεί κάποιο σπονδυλικό κάταγμα.

Και στη μελέτη σπονδυλικών καταγμάτων FIT, και στις δύο προηγούμενες συνδυασμένες μελέτες, η θεραπεία με FOSAMAX είχε σαν αποτέλεσμα μια σημαντική μείωση (47% και 48% αντιστοίχως) στο ποσοστό των γυναικών που παρουσίασαν τουλάχιστον ένα νέο σπονδυλικό κάταγμα και επίσης πολύ σημαντική μείωση (90% και 87% αντιστοίχως) στο ποσοστό των γυναικών που παρουσίασαν δύο ή περισσότερα νέα σπονδυλικά κατάγματα. Επομένως το FOSAMAX μειώνει τη συχνότητα των καταγμάτων ανεξάρτητα εάν οι ασθενείς έχουν υποστεί προηγούμενο σπονδυλικό κάταγμα.

Η μελέτη παρέμβασης στα κατάγματα (Fracture Intervention Trial, FIT) αποτελείται από δύο μελέτες ελεγχόμενες με placebo σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες: από τη μελέτη διάρκειας τριών ετών, όπου συμμετείχαν 2027 ασθενείς οι οποίες είχαν τουλάχιστον ένα σπονδυλικό (συμπιεστικό) κάταγμα κατά την έναρξη της μελέτης και από τη μελέτη διάρκειας τεσσάρων ετών, όπου συμμετείχαν 4432 ασθενείς με χαμηλή οστική μάζα, χωρίς όμως σπονδυλικό κάταγμα κατά την έναρξη της μελέτης, και από τις οποίες το 69% είχαν οστεοπόρωση όπως αυτή ορίζεται από την οστική πυκνότητα στον αυχένα του μηριαίου κατά την έναρξη της μελέτης μικρότερη κατά τουλάχιστον 2 σταθερές αποκλίσεις από τη μέση οστική πυκνότητα νεαρών ενηλίκων γυναικών.

Τα συνδυασμένα αποτελέσματα από ασθενείς με οστεοπόρωση από τις δύο μελέτες, έδειξαν στατιστικά και κλινικά σημαντικές μειώσεις στην επίπτωση σε:  $\geq 1$  σπονδυλικά κατάγματα (FOSAMAX 4.7% έναντι placebo 8.9%, μείωση 48%),  $\geq 2$  σπονδυλικά κατάγματα (0.3% έναντι 2.3%, μείωση 88%),  $\geq 1$  επώδυνα σπονδυλικά κατάγματα (1.5% έναντι 3.0%, μείωση 50%), οποιαδήποτε επώδυνα κατάγματα (13,2% έναντι 16,9%, 24% μείωση) κατάγματα του ισχίου (1,1% έναντι 1,7%, 40% μείωση).

Έχει παρατηρηθεί μία μη σημαντική μείωση 18% στα κατάγματα του καρπού (πήχυ). Σε όλους τους ασθενείς της μελέτης FIT, συμπεριλαμβανομένων αυτών χωρίς οστεοπόρωση, οι μειώσεις ως προς την επίπτωση των ακόλουθων καταγμάτων είχαν ως εξής:  $\geq 1$  σπονδυλικά, 46%,  $\geq 2$  σπονδυλικά, 84%, επώδυνα σπονδυλικά, 47%, οποιαδήποτε επώδυνα κατάγματα, 18%, του ισχίου 36% και του καρπού (πήχυ), 6%.

Η μελέτη διάρκειας τριών ετών έδειξε στατιστικά σημαντικές μειώσεις στην επίπτωση των κατωτέρω :

$\geq 1$  νέο σπονδυλικό κάταγμα (FOSAMAX 7,9% έναντι placebo 15%, 47% μείωση),  $\geq 2$  νέα σπονδυλικά κατάγματα (0,5% έναντι placebo 4,9%, 90% μείωση),  $\geq 1$  επώδυνο σπονδυλικό κάταγμα (2,3% έναντι 5,0%, 54% μείωση), κατάγματα ισχίου (1,1% έναντι 2,2%, 51% μείωση), και κατάγματα καρπού (πήχυ) (2,2% έναντι 4,1%, 48% μείωση). Επιπλέον, σ' αυτόν τον πληθυσμό ασθενών με σπονδυλικά κατάγματα κατά την έναρξη της θεραπείας, η θεραπεία με FOSAMAX μείωσε σημαντικά την συχνότητα εισαγωγής στο νοσοκομείο (25% έναντι 30,7%).

Στη μελέτη διάρκειας τεσσάρων ετών, η ανάλυση των γυναικών με οστεοπόρωση, έδειξε στατιστικά σημαντικές μειώσεις στη συχνότητα σε:  $\geq 1$  επώδυνο κάταγμα (FOSAMAX 12,9% έναντι placebo 16,2%, μείωση 22%) και  $\geq 1$  σπονδυλικό κάταγμα (2,5% έναντι 4,8%, 48% μείωση). Η μείωση κατά 29% ως προς τη συχνότητα καταγματος του ισχίου (FOSAMAX 1,0% έναντι placebo 1,4%) δεν έφθασε τη στατιστική σημαντικότητα στη μελέτη αυτή. Σε όλους τους

ασθενείς, περιλαμβανομένων αυτών χωρίς οστεοπόρωση), η συχνότητα  $\geq 1$  επώδυνου κατάγματος μειώθηκε κατά 14% και  $\geq 1$  σπονδυλικού κατάγματος κατά 44%.

Η συχνότητα κατάγματος στον καρπό ήταν παρόμοια σε ασθενείς με οστεοπόρωση που λαμβάνουν θεραπεία με FOSAMAX (3,9%) ή placebo (3,8%).

Η συχνότητα κατάγματος του καρπού ήταν επίσης παρόμοια σε όλους τους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με FOSAMAX (3,7%) ή placebo (3,2%).

Συνολικά τα παραπάνω αποτελέσματα δείχνουν την σταθερή αποτελεσματικότητα του FOSAMAX στη μείωση της συχνότητας των καταγμάτων, συμπεριλαμβανομένων αυτών της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου τα οποία είναι τα σημεία εμφάνισης οστεοπορωτικού κατάγματος που συνδέονται με τη μεγαλύτερη νοσηρότητα.

### Οστική Ιστολογική Εξέταση

Οστική ιστολογική εξέταση σε 270 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση οι οποίες έλαβαν FOSAMAX σε δόσεις κυμαινόμενες από 1 έως 20mg ημερησίως για ένα, δύο ή τρία χρόνια εμφάνισαν φυσιολογική επιμετάλλωση και δομή όπως και την αναμενόμενη μείωση της οστικής αποικοδόμησης σε σύγκριση με το placebo. Τα δεδομένα αυτά σε συνδυασμό με τη φυσιολογική οστική ιστολογική εξέταση και την αυξημένη οστική πυκνότητα που παρατηρήθηκε σε αρουραίους και μπαμπούνους που υποβλήθηκαν σε ωθηκτομή και σε μακράς διάρκειας θεραπεία με alendronate δεικνύουν ότι το οστό που σχηματίζεται κατά τη θεραπεία με FOSAMAX είναι φυσιολογικό

### Θεραπεία της οστεοπόρωσης στους άνδρες

Μολονότι η οστεοπόρωση είναι λιγότερο συχνή στους άνδρες από ότι σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, σημαντικό ποσοστό οστεοπορωτικών καταγμάτων εμφανίζεται στους άνδρες.

Η εμφάνιση των σπονδυλικών παραμορφώσεων φαίνεται ότι είναι παρόμοια στους άνδρες και τις γυναίκες.

Η θεραπεία ανδρών με οστεοπόρωση, με FOSAMAX 10mg την ημέρα για δύο χρόνια, μείωσε την απέκριση από τα ούρα των διασταυρούμενων N-τελοπεπτιδίων του κολλαγόνου τύπου I. περίπου κατά 60% και τις ειδικής αλκαλικής φωσφατάσης περίπου κατά 40%.

Η αποτελεσματικότητα του FOSAMAX 10mg μία φορά την ημέρα στους άνδρες (ηλικίας 31 ως 87, μέσος όρος 63) με οστεοπόρωση έχει αποδειχθεί σε μια μελέτη δύο ετών. Κατά τη διάρκεια των δύο ετών, οι μέσες αυξήσεις, σχετικά με το placebo, στην οστική πυκνότητα σε άνδρες που ελάμβαναν FOSAMAX 10mg την ημέρα ήταν: σπονδυλική στήλη 5,3, αυχένιας μηριαίου 2,6%, τροchanτήρας 3,1% και όλο το σώμα 1,6% (για όλα  $p \leq 0,001$ ). Το FOSAMAX ήταν αποτελεσματικό ανεξαρτήτως ηλικίας, φυλής, λειτουργίας των γονάδων, αρχικού ρυθμού της ανακύκλωσης των οστών ή αρχικής τιμής οστικής πυκνότητας.

Σε συμφωνία με πολύ μεγαλύτερες μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, σ' αυτούς τους άνδρες το FOSAMAX 10mg/την ημέρα μείωσε τη συχνότητα νέων σπονδυλικών καταγμάτων (όπως αξιολογήθηκε μέσω ποσοτικής ακτινογραφίας) σε σύγκριση με το placebo (0,8% έναντι 7,1% αντιστοίχως,  $p=0,017$ ) και αντιστοίχως μείωσε επίσης την απώλεια ύψους (-0.6 έναντι -2,4mm αντιστοίχως,  $p=0,022$ ).

### Πρόληψη της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Η πρόληψη της απώλειας οστικής μάζας έχει αποδειχθεί σε δύο μελέτες διάρκειας δύο και τριών χρόνων, σε γυναίκες 40-60 ετών οι οποίες ήταν σε εμμηνόπαυση για 6 τουλάχιστον μήνες. Όπως αναμενόταν στις ασθενείς που έπαιρναν placebo, παρατηρήθηκε απώλεια οστικής μάζας περίπου

1% κάθε χρόνο στη σπονδυλική στήλη, στο ισχίο (αυχένα του μηριαίου και τροχαντήρα) και σε ολόκληρο το σώμα.

Σε αντίθεση, η χορήγηση FOSAMAX 5mg την ημέρα έδειξε ότι προλαμβάνει αποτελεσματικά την απώλεια οστικής μάζας και οδηγεί σε πολύ σημαντική αύξηση της οστικής μάζας σε κάθε μία από τις θέσεις αυτές. Με την ολοκλήρωση μίας μελέτης δύο ετών, οι μέσες εκατοστιαίες αυξήσεις οστικής μάζας, σε σχέση με τις αρχικές τιμές, που παρατηρήθηκαν στη σπονδυλική στήλη, στον αυχένα του μηριαίου, στον τροχαντήρα και σε όλο το σώμα ήταν: 3,46%, 1,27%, 2,98% και 0,67% αντιστοίχως και αυτές οι τιμές στο τέλος της μελέτης τριών ετών ήταν: 2,89%, 1,10%, 2,71% και 0,32% αντίστοιχα. Επιπλέον το FOSAMAX 5mg την ημέρα μειώνει το ρυθμό απώλειας της οστικής μάζας στον πήχυ περίπου κατά το ήμισυ, συγκριτικά με το placebo. Το FOSAMAX 5mg την ημέρα, ήταν εξίσου αποτελεσματικό σε αυτόν τον πληθυσμό, ανεξαρτήτως της ηλικίας, του χρόνου μέχρι την εμμηνόπαυση της φυλής και του αρχικού ρυθμού οστικής ανάπλασης.

Η ιστολογία του οστού ήταν κανονική σε 28 ασθενείς στους οποίους έγινε βιοψία στο τέλος της περιόδου των τριών ετών, οι οποίες έλαβαν δόσεις μέχρι 10mg την ημέρα.

#### Ταυτόχρονη χορήγηση με οιστρογόνα /θεραπεία υποκατάστασης ορμονών (HRT)

Οι επιδράσεις στην οστική πυκνότητα (BMD) κατά τη θεραπεία με FOSAMAX 10mg μία φορά την ημέρα και συνδυασμένα οιστρογόνα (0,625mg/την ημέρα) είτε με μονωμένα, είτε σε συνδυασμό, έχουν αξιολογηθεί σε μία μελέτη διάρκειας δύο ετών σε υστεροεκτομηθείσες μετεμμηνοπασιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Κατά τη διάρκεια των 2 ετών, οι αυξήσεις της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη σε σχέση με την αρχική τιμή, ήταν σημαντικά μεγαλύτερες με τον συνδυασμό (8,3%) από ότι είναι με οιστρογόνα ή με το FOSAMAX μόνο (αμφότερα 6,0%).

Οι επιδράσεις στην οστική πυκνότητα, έχουν αξιολογηθεί, όταν το FOSAMAX έχει προστεθεί σε σταθερές δόσεις (τουλάχιστον για ένα χρόνο) στη θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνων (οιστρογόνα ± προγεστίνη) σε μία μελέτη διάρκειας ενός έτους σε μετεμμηνοπασιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Η προσθήκη του FOSAMAX 10mg μία φορά την ημέρα στη θεραπεία υποκατάστασης ορμονών, HRT, έχει προκαλέσει στη διάρκεια ενός έτους, σημαντικά μεγαλύτερες αυξήσεις στην οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη (3.7%) έναντι μόνον της θεραπείας υποκατάστασης ορμονών (1,1%).

Στις μελέτες αυτές έχουν παρουσιασθεί σημαντικές αυξήσεις ή ευνοϊκές τάσεις στην οστική πυκνότητα για τη συνδυασμένη θεραπεία σε σύγκριση με τη θεραπεία υποκατάστασης μόνον, σε όλο το ισχίο, στον αυχένα του μηριαίου και στον τροχαντήρα. Δεν είχαν παρουσιασθεί σημαντικές επιδράσεις για την οστική πυκνότητα σε ολόκληρο το σώμα.

#### Οστεοπόρωση που προκαλείται από τη λήψη γλυκοκορτικοειδών

Η διαρκής χρήση γλυκοκορτικοειδών συνήθως έχει σχέση με την εμφάνιση της οστεοπόρωσης και οδηγεί σε κατάγματα (κυρίως σπονδυλικά, του ισχίου και των πλευρών). Εμφανίζεται στους άνδρες και στις γυναίκες κάθε ηλικίας. Η οστεοπόρωση εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της αναστολής σχηματισμού οστού και της αύξησης απορρόφησης του οστού οδηγώντας σε καθαρή απώλεια οστικής μάζας. Το alendronate μειώνει την απορρόφηση του οστού χωρίς να αναστέλλει άμεσα το σχηματισμό του οστού.

Σε κλινικές μελέτες, διάρκειας μέχρι δύο έτη το FOSAMAX 5mg και 10mg την ημέρα, ελαττώνει τα διασταυρούμενα N-τελοπεπτίδια του κολλαγόνου τύπου I (δείκτης της απορρόφησης του οστού) κατά 60% περίπου και μειώνει την ειδική αλκαλική φωσφατάση οστού και την ολική αλκαλική φωσφατάση του ορού (δείκτης σχηματισμού του οστού) περίπου κατά 15 ως 30% και 8

έως 18% αντιστοίχως. Ως αποτέλεσμα της αναστολής της οστικής απορρόφησης, το FOSAMAX 5 και 10mg την ημέρα προκαλεί ασυμπτωματική μείωση στο ασβέστιο του ορού (περίπου 1% έως 2%) και στον φώσφορο του ορού (περίπου 1% έως 8%).

Η αποτελεσματικότητα του FOSAMAX 5 και 10mg μια φορά την ημέρα σε άνδρες και γυναίκες που παίρνουν γλυκοκορτικοειδή (τουλάχιστον 7,5% mg την ημέρα prednisona ή ισοδύναμα) έχει αποδειχθεί από δύο μελέτες, διάρκειας ενός έτους, ταυτόσημου σχεδιασμού (μία μελέτη περιελάμβανε επίσης FOSAMAX 2,5mg). Οι ασθενείς ελάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D. Σε ένα χρόνο η μέση αύξηση της BMD συγκριτικά με το placebo σε ασθενείς που έπαιρναν FOSAMAX 5mg την ημέρα, από τις συνδυασμένες μελέτες ήταν: σπονδυλική στήλη, 2,4%, αυχένια του μηριαίου 2,2% και τροχαντήρας 1,6%. Αυτές οι αυξήσεις ήταν σημαντικές σε κάθε σημείο. Η BMD σε όλο το σώμα διατηρήθηκε με FOSAMAX 5mg την ημέρα. Οι αυξήσεις BMD με FOSAMAX 10mg την ημέρα ήταν παρόμοια με αυτή του FOSAMAX 5mg την ημέρα σε όλους τους ασθενείς εκτός από τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν ελάμβαναν θεραπεία με οιστρογόνα. Σε αυτές τις γυναίκες οι αυξήσεις (συγκριτικά με placebo) με FOSAMAX 10mg την ημέρα ήταν μεγαλύτερες από εκείνες με FOSAMAX 5mg την ημέρα στη σπονδυλική στήλη (4,1% έναντι 1,6%) και στον τροχαντήρα (2,8% έναντι 1,7%) αλλά όχι σε άλλα σημεία.

Το FOSAMAX ήταν αποτελεσματικό ανεξάρτητα από τη δόση ή τη διάρκεια χρήσης των γλυκοκορτικοειδών. Επιπλέον το FOSAMAX ήταν εξίσου αποτελεσματικό ανεξάρτητα από την ηλικία (<65 έναντι ≥ 65 ετών), τη φυλή (Καυκάσιοι έναντι άλλων φυλών), το γένος, την παρούσα νόσο που θεραπεύεται, την αρχική τιμή της BMD, την αρχική τιμή ανασύστασης του οστού και τη χρήση άλλων κοινών φαρμάκων.

Η πλειοψηφία των ασθενών από τις μελέτες αυτές οι οποίοι συνέχισαν να λαμβάνουν τουλάχιστον 7,5mg την ημέρα prednisona ή ισοδύναμο, συνέχισαν σε μία επέκταση ενός έτους.

Μετά από 2 χρόνια θεραπείας η οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη αυξήθηκε κατά 3,7% και 5% σε σχέση με το placebo με FOSAMAX 5 και 10mg την ημέρα αντιστοίχως. Σημαντικές αυξήσεις στην οστική πυκνότητα, σε σύγκριση με placebo παρατηρήθηκαν επίσης στον αυχένα του μηριαίου, στον τροχαντήρα και σε όλο το σώμα.

Μετά από ένα χρόνο 2,3% των ασθενών που έλαβαν FOSAMAX 5 ή 10mg την ημέρα (συναθροισμένα) έναντι 3,7% αυτών που έλαβαν placebo, παρουσίασαν ένα νέο σπονδυλικό κάταγμα (μη σημαντικό).

Ωστόσο, στον πληθυσμό που μελετήθηκε για δύο χρόνια, η θεραπεία με FOSAMAX (συναθροισμένες δοσολογικές ομάδες : 5 ή 10mg για δύο χρόνια ή 2,5mg για ένα χρόνο, ακολουθούμενη από 10mg για ένα χρόνο), μείωσε σημαντικά τη συχνότητα των ασθενών με ένα νέο σπονδυλικό κάταγμα (FOSAMAX 0,7% έναντι placebo 6,8%).

Η ιστολογία του οστού, κατά τη βιοψία που έγινε στο τέλος ενός έτους, σε 49 ασθενείς που έπαιρναν FOSAMAX σε δόσεις ως και 10mg την ημέρα, ήταν κανονική.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Σε σύγκριση με μία ενδοφλέβια δόση αναφοράς (IV), η κατά μέσο όρο από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του alendronate στις γυναίκες ήταν 0. 64% για δόσεις κυμαινόμενες από 5 έως 70mg όταν χορηγήθηκαν σε νηστικά από το προηγούμενο βράδυ άτομα και δύο ώρες πριν το καθιερωμένο πρωινό γεύμα τους. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα στους άνδρες (0,6%) ήταν παρόμοια με αυτή των γυναικών. Η βιοδιαθεσιμότητα μειώθηκε εξίσου (περίπου 40%) είτε το alendronate χορηγήθηκε μία ή μισή ώρα πριν το πρωινό.

Στις μελέτες οστεοπόρωσης το FOSAMAX ήταν αποτελεσματικό όταν χορηγήθηκε τουλάχιστον 30 λεπτά πριν το πρώτο γεύμα ή ρόφημα της ημέρας.

Για το λόγο αυτό, η βιοδιαθεσιμότητα και θεραπευτική ανταπόκριση αναμένονται να είναι ίδιες με αυτές της μελέτης, εφ' όσον το FOSAMAX λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες (βλέπε Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Η βιοδιαθεσιμότητα ήταν ασήμαντη όταν το alendronate χορηγήθηκε ταυτόχρονα ή πριν περάσουν δύο ώρες μετά το καθιερωμένο πρωινό γεύμα. Ταυτόχρονη λήψη alendronate με καφέ ή πορτοκαλάδα μείωσε τη βιοδιαθεσιμότητα της κατά 60% περίπου.

Σε υγιή άτομα, η χορήγηση από το στόμα prednisone (20mg τρεις φορές την ημέρα για 5 ημέρες) δεν προκάλεσε κλινικά σημαντική αλλαγή στη βιοδιαθεσιμότητα του alendronate, όταν χορηγείται από το στόμα (μέση αύξηση κυμαινόμενη από 20 ως 44%).

### **Κατανομή**

Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι το alendronate παροδικά κατανέμεται στους μαλακούς ιστούς μετά από τη χορήγηση 1mg/kg IV, αλλά ταχύτατα κατόπιν, ανακατανέμεται στα οστά ή απεκκρίνεται από τα ούρα. Ο μέσος σταθερός όγκος κατανομής, εκτός των οστών είναι τουλάχιστον 28L στον ανθρώπινο οργανισμό. Οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα που ακολουθούν θεραπευτικές δόσεις χορηγούμενες από το στόμα είναι πολύ χαμηλές για αναλυτική ανίχνευση (<5ng/ml). Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες στο ανθρώπινο πλάσμα είναι περίπου 78%.

### **Μεταβολισμός**

Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι το alendronate μεταβολίζεται στα ζώα ή στον άνθρωπο.

### **Απέκκριση**

Μετά από μία IV δόση [ $^{14}\text{C}$ ] alendronate, περίπου το 50% του ραδιοσημασμένου alendronate απεκκρίθηκε από τα ούρα μέσα σε 72 ώρες ενώ ελάχιστο έως καθόλου ανιχνεύθηκε στα κόπρανα. Μετά από μία IV δόση 10mg, η νεφρική κάθαρση του alendronate ήταν 71ml/min.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα, μειώθηκαν περισσότερο από 95% μέσα στις 6 ώρες που ακολούθησαν την IV χορήγηση. Η τελική μέση ημίσεια ζωή στον άνθρωπο υπολογίζεται ότι ξεπερνά τα 10 χρόνια, αντανakλώντας την απελευθέρωση του alendronate από το σκελετό. Το alendronate δεν απεκκρίνεται μέσω των όξινων ή βασικών συστημάτων μεταφοράς των νεφρών των αρουραίων και για το λόγο αυτό, δεν αναμένεται να επηρεάζει την απέκκριση άλλων φαρμάκων από τα συστήματα αυτά στον άνθρωπο.

### **Χαρακτηριστικά στους ασθενείς**

Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι το φάρμακο το οποίο δεν αποθηκεύεται στα οστά, αποβάλλεται γρήγορα από τα ούρα. Δεν υπάρχουν ενδείξεις κορεσμού της πρόσληψης από τα οστά μετά χρόνια έκθεση σε IV δόσεις alendronate έως και 35mg/kg σε ζώα. Παρά το ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες από την κλινική πράξη, εκτιμάται ότι όπως και στα ζώα η απέκκριση του alendronate μέσω των νεφρών θα μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Για το λόγο αυτό κάποια μεγαλύτερη συσσώρευση alendronate στα οστά, θα μπορούσε να συμβεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια**

Δεν υπάρχουν επιπλέον πληροφορίες σχετικά με το θέμα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Microcrystalline cellulose, anhydrous lactose, croscarmellose sodium και magnesium stearate, και επίσης carnauba wax για τα δισκία 10 mg..

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία

### **6.3 Χρόνος ζωής**

24 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του προϊόντος**

Καμία

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη/Συσκευασία**

Τα δισκία FOSAMAX 5mg και 10mg περιέχονται σε αδιαφανή blisters από PVC και aluminum σε συσκευασία των 10 δισκίων.

### **6.6 Οδηγίες χρήσεως/χειρισμού**

Καμία

### **6.7 Επωνυμία και διεύθυνση του υπεύθυνου της άδειας κυκλοφορίας**

BIANEΞ Α.Ε.  
Οδός Τατοΰλου,  
Ταχ.Θυρ. 52894,  
146 10 Νέα Ερυθραία

## **7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**5mg: 25368/29-6-2001**

**10mg : 26941/4-8-99/22-6-2000**

## **8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΟΣΦΑΤΗΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

**3-4 2008**