

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № К-10612/30.03.06

670/15.03.05 *Мерц*

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BONEFOS 400 mg capsule
БОНЕФОС 400 mg капсули

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 капсула съдържа 400 mg Disodium clodronate
За помощни вещества виж точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули: твърди желатинови, бледожълти, означени с BONEFOS.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Лечение на хиперкалциемия и остеолиза, дължащи се на злокачествено заболяване.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Clodronate се елиминира главно през бъбреците. Следователно по време на лечение с clodronate е необходимо да се поддържа достатъчна хидратация.

Деца: безопасността и ефективността на употребата при деца не е установена.

Пациенти в напреднала възраст: Няма специални препоръки за дозировка при такива пациенти. В клинични изпитвания, в които са включени пациенти над 65 години не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции, специфични за тази възрастова група.

4.2.1 Перорално приложение

BONEFOS капсулите трябва да се поглъщат цели.

Препоръчително е дневната доза от 1600 mg да се приема еднократно. В случаи че се приемат по-високи дневни дози от 1600 mg препоръчително е допълнителната доза се приема отделно (на втори прием).

Единичната дневна доза или първата за деня доза, трябва да се приема сутрин на празен стомах с чаша вода. Необходимо е един час след приема на медикамента пациентът да не приема храна, течности (различни от вода) и други перорални медикаменти.



Когато дневната доза е разделена на 2 приема, първия прием трябва да става според горните указания. Втората доза трябва да се приеме между отделните хранения, повече от 2 часа след и 1 час преди приема на храна, течности (различни от вода) и други перорални медикаменти.

Clodronate никога не трябва да се приема с мляко, храни и лекарствени продукти, съдържащи калций или други двувалентни катиони, защото те възпрепятстват абсорбцията му.

- **Възрастни пациенти със запазена бъбречна функция**

Лечение на хиперкалциемия. дължаща се на злокачествено заболяване

При лечение на хиперкалциемия, дължаща се на злокачествено заболяване се препоръчва венозно приложение на clodronate. В случаи че се използва перорална терапия трябва да се започне с висока доза 2400 до 3200 mg дневно, в зависимост от индивидуалния отговор дозата да се намалява постепенно до 1600 mg дневно, за да се поддържа нормокалциемия.

Лечение на остеолиза. дължаща се на злокачествено заболяване

При пероралното лечение на увеличена костна резорбция, без наличие на хиперкалциемия, дозировката е индивидуална. Препоръчва се начална доза от 1600 mg дневно. Ако е необходимо, в зависимост от клиничния ход, дозата може да се увеличи, но не трябва да надвишава 3200 mg дневно.

- **Пациенти с бъбречна недостатъчност**

Clodronate се излъчва главно чрез бъбреците. Поради това той трябва да се прилага предпазливо при пациенти с бъбречна недостатъчност; дневни дози над 1600 mg не трябва да се използват продължително.

4.3 Противопоказания

Известна свръхчувствителност към бифосфонати. Едновременно лечение с други бифосфонати.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба

По време на лечението с clodronate трябва да се приема достатъчно количество течности. Това е особено важно, когато се прилагат интравенозни инфузии и при пациенти с хиперкалциемия или бъбречна недостатъчност.

Clodronate трябва да се прилага предпазливо при пациенти с бъбречна недостатъчност (Виж 4.2 Дозировка и начин на употреба).

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Едновременната употреба с други бифосфонати е противопоказана.



Има съобщения, че едновременното приложение на clodronate и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) най-често diclofenac, може да се свърже с бъбречно увреждане.

Поради увеличения риск от хипокалциемия, clodronate трябва да се използва внимателно заедно с аминокликозиди.

Съобщава се, че едновременната употреба на estramustine phosphate и clodronate увеличава серумната концентрация на estramustine phosphate до 80% максимум.

Clodronate образува трудно разтворими комплекси с двувалентните катиони, затова едновременното прилагане с храни или лекарства, съдържащи двувалентни йони, напр. антиацидни или желязосъдържащи продукти, води до значително намаляване бионаличността на clodronate.

4.6 Бременност и кърмене

Въпреки, че при животни е установено преминаването на clodronate през плацентарната бариера, не е известно дали при хора той преминава в плода или в кърмата. Не е известно дали clodronate може да предизвика увреждане на плода или на репродуктивната способност при хора. Ето защо clodronate не трябва да се употребява от бременни жени или кърмачки, освен ако терапевтичната полза отчетливо надвишава възможните рискове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма причини да се смята, че clodronate може да има някакъв ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са гадене, повръщане и диария, които се появяват при около 10% от пациентите. Тези нежелани реакции са леки и обикновено се появяват при по-високи дози.

Нежеланите реакции се свързват с пероралната терапия и с венозната употреба, но честотата им може да е различна.

- **Метаболизъм и нарушения на храненето**

Чести: Асимптомна хипокалциемия.

Редки: Симптоматична хипокалциемия.

Повишените серумни концентрации на паратиреоидния хормон се свързват с понижените серумни стойности на серумния калций.



Има съобщения за промени в серумните концентрации на алкалната фосфатаза. При някои пациенти с метастази алкалната фосфатаза може да е повишена в резултат на костни и чернодробни метастази.

- **Дихателна система, гръден кош, медиастиnum**

Много редки: Нарушения на дихателната функция при пациенти с аспиринова астма. Реакциите на свръхчувствителност се изразяват в нарушения на дихателната функция.

- **Гастроинтестинален тракт**

Чести: Гадене, повръщане и диария, които обичайно са леки.

- **Черен дроб и жлъчни пътища**

Чести: Повишаване на трансаминазите обикновено в границите на нормата.

Редки: Повишението на трансаминазите надхвърля двойно горна граница на нормата, без да се свързва с нарушение на чернодробната функция.

- **Кожа и подкожие**

Редки: Кожните реакции са от типа свръхчувствителност.

- **Пикочо-полова система**

Редки: Нарушения на бъбречната функция (повишаване на серумния креатинин и протеинурия).

4.9 Предозиране

- **Симптоми**

Повишаване на серумния креатинин и нарушение на бъбречната функция след бързо венозно вливане на високи дози clodronate.

- **Лечение**

Лечението е симптоматично. Трябва да се осигури достатъчно хидратиране и да се проследи бъбречната функция и серумната концентрация на калций.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Clodronate е названието на химичното съединение бифосфонат, аналог на природния пирофосфат. Бифосфонатите са с голям афинитет към тъканите, съдържащи минерали, каквато е костната тъкан. Ин витро те подтискат преципитацията на калциев фосфат, блокират превръщането му в хидроксиапатит, забавят агрегацията на апатитните кристали до образуване на по-големи кристали, както и разтварянето на тези кристали.

Основният механизъм на действие на clodronate е инхибиращият ефект върху остеокластната костна резорбция. Той инхибира костната резорбция, предизвикана по различни начини. При плъхове по време на растеж инхибирането на костната резорбция при високи дози clodronate предизвиква разширение на метафизите на дългите кости.

При овариектомирани плъхове, костната резорбция се инхибира в ниски дози 3 mg/kg приложени подкожно, веднъж седмично.



Във фармакологични дози clodronate предотвратява намалението на костната сила. Той подтиска дозозависимо резорбцията на костта, без да оказва неблагоприятни ефекти върху минерализирането или върху други аспекти на качеството на костта. Clodronate инхибира също и резорбцията на костта при експериментална бъбречна остеодистрофия.

Способността на clodronate да инхибира костната резорбция при хора е установена чрез хистологични, кинетични и биохимични изследвания. Все още обаче точният механизъм на подтискане на костната резорбция е отчасти неизвестен. Clodronate подтиска активността на остеоκластите, намалявайки серумната концентрация на калций и екскрецията на калций и хидроксипролин в урината. Когато се използва само clodronate в дози, инхибиращи костната резорбция, не се наблюдават ефекти върху нормалното костно минерализиране при хора и се установява понижение на риска от фрактури при пациенти с рак на гърдата или мултиπлен миелом.

5.2 Фармакокинетични свойства

• Абсорбция

Стомашно-чревната абсорбция на clodronate, подобно на другите бифосфонати, е ниска - около 2%. Абсорбцията на clodronate е бърза, максималната серумна концентрация след единична перорална доза се достига за 30 минути. Поради силно изразения афинитет на clodronate към калций и други двувалентни катиони, абсорбцията е нищожна, когато се приема с храна или лекарствени продукти, съдържащи двувалентни катиони.

В едно проучване приема на clodronate 2 часа преди закуска е използван като сравнително лечение, разлика от 1 час или 30 минути намалява бионаличността на clodronate, но разликата не е статистически значима / сравнителна бионаличност 91% срещу 69% съответно /.

Съществуват големи индивидуални различия в стомашно-чревната абсорбция на clodronate.

Независимо от тях, количеството clodronate в организма остава постоянно при продължително лечение.

• Разпределение и елиминиране

Степента на свързване на clodronate с плазмените протеини е ниска и обемът на разпределение е 20-50 l. Елиминирането на clodronate от серума се характеризира с две ясно различими фази: разпределителна фаза с полуживот около 2 часа и фаза на елиминиране, която е много бавна поради здравето му свързване с костта. Clodronate се елиминира главно през бъбреците, около 80% от абсорбирания clodronate се появява в урината в продължение на няколко дни. Частта, свързана с костта (около 20% от абсорбираното количество) се екскретира по-бавно и бъбречния клирънс е около 75% от плазмения клирънс.

• Характеристика при отделните пациенти

Тъй като clodronate действа върху костта, не е установена ясна връзка между плазмените или кръвни концентрации на clodronate и терапевтичната му ефективност, както и с нежеланите лекарствени реакции. Фармакокинетичният профил на clodronate не се повлиява от фактори, свързани с възрастта, лекарствения метаболизъм или други патологични състояния, освен бъбречната недостатъчност, при която намалява бъбречният му клирънс.



5.3 Предклинични данни за безопасност

- **Остра токсичност**

Изследванията за остра токсичност, с прилагане на единични дози при мишки и плъхове установяват следните стойности на LD₅₀:

Перорално приложение	Венозно приложение
>3 600 mg/kg (мишки) 2 200 mg/kg (плъхове)	160 mg/kg (мишки) 120 mg/kg (плъхове)

Клиничните признаци на остра токсичност при мишки и плъхове включват намалена моторна активност, конвулсии, безсъзнание и диспнея. При малки прасенца венозна доза 240 mg/kg е токсична след 2 или 3 вливания, което може би се дължи на хипокалциемия.

- **Обща поносимост**

Изследванията за субхронична и хронична токсичност с продължителност 2 седмици до 12 месеца са извършени с плъхове и малки прасенца. При всички тези изследвания се съобщава за малък брой смъртни случаи. При венозно приложение в дневни дози 140 и 160 mg/kg на плъхове изходът е летален след 1-7 дни. При прасенцата дневни дози от 80 mg/kg приложени венозно след 7-13 дни предизвикват повръщане и обща слабост преди настъпване на смъртта. При перорални дневни дози 100-480 mg/kg дневно приложени на плъхове и 800 mg/kg дневно приложени на малки прасенца не се наблюдава смъртност във връзка с изпитваното вещество.

В изследванията за токсичност, ефекта на clodronate се наблюдава в следните органи (наблюдаваните промени са дадени в скоби/): кости (остеосклероза, свързана с фармакологичните ефекти на clodronate), стомашно-чревен тракт (раздразнен), кръв (лимфопения, ефекти върху хемостазата), бъбреци (дилатирани тубули, протеинурия) и черен дроб (повишение на серумните трансминази).

- **Репродуктивна токсичност**

При изследванията върху животни не са установени увреждания на плода под действието на clodronate, но при високи дози мъжкият фертилитет е намален. След едномесечно третиране на новородени плъхове с подкожно приложение на clodronate са установени промени на скелета, подобни на остеопетроза. Тези промени се дължат на фармакологичния ефект на clodronate.

- **Генотоксичен потенциал, туморогенност**

Clodronate не е показал генотоксичен потенциал; не са установени карциногенни ефекти при изследванията на мишки и плъхове.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Talc -22.80 mg
Calcium stearate – 2.85 mg
Colloidal anhydrous silica – 2.85 mg
Lactose monohydrate – ad 41.50 mg
Капсулна обвивка:
Titanium dioxide E171 – 2%
Red iron oxide E172 – 0.008%
Yellow iron oxide E172 – 0.2727%
Gelatin – ad 100%

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

5 години

Не употребявайте лекарствения продукт след срока на годност, означен на опаковката.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 30 °С.

6.5 Данни за опаковката

Пластмасово шише от полиетилен с висока плътност с пластмасова капачка от полиетилен с ниска плътност, по 100 капсули.

6.6 Препоръки при употреба

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Schering Oy
Pansiontie 47,
20210 Turku, Finland

8. ПРОИЗВОДИТЕЛ

Schering Oy
Pansiontie 47, 20210 Turku, Finland

9. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

10.04.2002 г.

