

Příbalová informace: Informace pro uživatele

BONEFOS

(Dinatrii clodronas)

koncentrát pro přípravu infúzního roztoku

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Bayer OY
Pansiontie 47
20210 Turku
Finsko

Složení

Léčivá látka:

Dinatrii clodronas tetrahydricus 75 mg *odpovídá*

Dinatrii clodronas 60 mg v 1 ml koncentrátu

Jedna ampule 5 ml obsahuje 300 mg Dinatrii clodronas.

Jedna ampule 25 ml obsahuje 1500 mg Dinatrii clodronas.

Pomocné látky:

Roztok hydroxidu sodného, voda na injekci

Indikační skupina

Inhibitor kostní resorpce

Charakteristika

Klodronát je chemicky definován jako bisfosfonát a je analogem přírodního pyrofosfátu. Bisfosfonáty mají silnou afinitu k mineralizovaným tkáním, jakou je kost. In vitro inhibují precipitaci fosforečnanu vápenatého, blokují jeho přeměnu na hydroxyapatit, zpomalují agregaci krystalů hydroxyapatitu do větších krystalů a zpomalují disoluci těchto krystalů.

Nejvýznamnějším mechanismem působení klodronátu je však jeho inhibiční efekt na osteoklastickou kostní resorpci. Klodronát inhibuje kostní resorpci indukovanou různými způsoby. U dospívajících potkanů způsobuje inhibice kostní resorpce navozená vysokými dávkami klodronátu rozšíření metafýz dlouhých kostí.

U potkanů po ovariektomii je kostní resorpce inhibována již při dávce 3 mg/kg podávané podkožně jednou týdně. Ve farmakologických dávkách klodronát zabraňuje oslabení pevnosti kosti. Farmakologická účinnost klodronátu byla prokázána v různých typech preklinických experimentálních modelů osteoporózy, včetně deficiencie estrogenů. Prokázalo se, že klodronát inhibuje v závislosti na dávce kostní resorpci bez škodlivého účinku na mineralizaci či jiné vlastnosti kosti. Klodronát inhibuje kostní resorpci i při experimentální renální osteodystrofii.

Schopnost klodronátu inhibovat kostní resorpci u člověka byla potvrzena histologickými, kinetickými a biochemickými studiemi. Nicméně přesné mechanismy inhibice kostní resorpce nejsou zcela známy. Klodronát snižuje aktivitu osteoklastů, snižuje sérovou koncentraci kalcia a vylučování kalcia a hydroxyprolinu močí. Klodronát předchází ztrátě kostní hmoty spojené s karcinomem prsu v oblasti kyčlí a bederní páteře u premenopauzálních i postmenopauzálních žen. Při užívání samotného klodronátu v dávkách inhibujících kostní resorpci nebyl u lidí pozorován vliv na normální kostní mineralizaci. U pacientů s karcinomem prsu a mnohočetným myelomem byl pozorován pokles rizika vzniku fraktur.

Farmakokinetické údaje

Distribuce a eliminace

Vazba klodronátu na plasmatické proteiny je nízká, distribuční objem je 20 - 50 litrů. Eliminace klodronátu z krevního séra je charakterizována dvěma zřetelně odlišnými fázemi: distribuční fází s poločasem přibližně 2 hodiny a druhou eliminační fází, která je velmi pomalá, protože klodronát je pevně navázán na kost. Klodronát se vylučuje převážně ledvinami. Okolo 80 % absorbovaného klodronátu se objeví v moči během několika následujících dnů. Klodronát navázaný na kost (okolo 20 % absorbovaného množství) se vylučuje pomaleji. Renální clearance představuje přibližně 75 % plasmatické clearance.

Charakteristika u pacientů

Protože se klodronát váže na kost, není zcela jasný vztah mezi koncentrací klodronátu v plasmě nebo krvi a terapeutickou aktivitou a výskytem nežádoucích účinků. Mimo renální insuficienci, která snižuje renální clearance klodronátu, není jeho farmakokinetika ovlivněna žádným známým faktorem vztahujícím se k věku, k metabolismu léčiv, nebo k jiným patologickým stavům.

Indikace

Léčba hyperkalcémie způsobené maligním onemocněním

Kontraindikace

Známá přecitlivělost na bisfosfonáty, současná terapie jinými bisfosfonáty.

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla zjišťována, proto se jeho použití nedoporučuje.

V těhotenství a při kojení lze přípravek použít jen ze zvlášť závažných důvodů.

Nežádoucí účinky

Nejčastěji uváděným nežádoucím účinkem je průjem, který je obvykle mírný a provází spíše léčbu vyššími dávkami.

Tyto nežádoucí reakce se mohou vyskytnout jak při orální tak i při intravenózní léčbě, i když četnost reakcí se může lišit.

Orgánový systém	Časté ≥ 1/100 až <1/10	Vzácné≥ 1/10000 až <1/1000
Poruchy metabolismu a výživy	Asymptomatická hypokalcémie	Symptomatická hypokalcémie, Zvýšení hladiny parathormonu v souvislosti se sníženým sérovým kalcie Zvýšení alkalické fosfatázy v séru*
Gastrointestinální poruchy	Průjem** Nevolnost** Zvracení**	
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení transamináz, obvykle ještě v rámci normálního rozmezí hodnot	Zvýšení transamináz, přesahující dvojnásobek normálních hodnot, které není spojeno s abnormální funkcí jater
Poruchy kůže a Podkožní tkáň		Hypersenzitivní reakce projevující se reakcemi kůže

* u pacientů s metastatickým onemocněním se může vyskytnout v souvislosti s jaterním a kostním onemocněním

** obvykle mírné

Pro popis určitých reakcí, jejich synonym a příbuzných stavů jsou použity nejvhodnější termíny dle MedDRA (v.8.1).

Nežádoucí účinky hlášené po zavedení přípravku na trh (post-marketingové zkušenosti)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Zhoršení respiračních funkcí u některých pacientů s astmatem senzitivním na kyselinu acetylosalicylovou.

Hypersenzitivní reakce manifestující se jako poruchy dýchání s příznaky podobnými astmatu..

Poruchy ledvin a močových cest

Poškození ledvinných funkcí (zvýšení hladiny kreatininu v séru a proteinurie), těžké poškození ledvin zvláště po velmi rychle podané infúzi vysokých dávek klodronátu (viz Dávkování a způsob podávání).

Ojedinele byly hlášeny případy renálního selhání, ve vzácných případech s fatálním koncem, zvláště při současném podávání nesteroidních antirevmatik, nejčastěji diklofenakem.

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáň

Byly hlášeny jednotlivé případy osteonekrózy čelisti, zejména u pacientů, kteří byli léčeni amino-bisfosfonáty jako zoledronát a pamidronát (viz také „Zvláštní upozornění“).

Interakce s léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání s jinými bisfosfonáty je kontraindikováno.

Klodronát může způsobit renální dysfunkci, užívá-li se současně s nesteroidními antirevmatiky (NSAID), nejčastěji s diklofenakem.

Jelikož při léčbě klodronátem vzrůstá riziko hypokalcémie, je třeba postupovat opatrně, podávají-li se současně aminoglykosidy

Při současném podávání estramustin fosfátu s klodronátem bylo zaznamenáno zvýšení sérové koncentrace estramustin fosfátu až o 80 %.

S bivalentními kationty vytváří klodronát špatně rozpustné komplexy, proto intravenózně nemá být klodronát podáván s roztoky obsahujícími bivalentní kationy (např. Ringerův roztok).

Dávkování a způsob podání

Klodronát je vylučován převážně ledvinami. Proto musí být během léčby klodronátem zajištěna dostatečná hydratace. Před zahájením léčby i v jejím průběhu je třeba sledovat renální funkce a hladiny kalcia v séru.

Klinicky přijatelná hladina kalcia v séru se udrží po podání infúze u jednotlivých pacientů různě dlouhou dobu. Je-li nutno kontrolovat hladinu kalcia v séru, je možné infúzi opakovat, nebo na infúzní léčbu může navázat perorální podávání klodronátu.

Děti

Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

Pacienti vyšších věkových skupin

Neexistuje žádné zvláštní doporučení pro dávkování u této skupiny pacientů. Klinických studií se zúčastnili pacienti starší než 65 let a nevyskytly se žádné nežádoucí účinky specifické pro tuto skupinu.

Dospělí pacienti s normálními renálními funkcemi

Klodronát se podává jako intravenózní infúze 300 mg denně. To znamená 1 ampule o objemu 5 ml zředěná 500 ml fyziologického roztoku (chlorid sodný 9 mg/ml) nebo 5 % roztokem glukózy (50 mg/ml). Doba podání infúze je minimálně 2 hodiny. Infúze se opakuje v následujících dnech, dokud není dosaženo normokalcémie. Celkové trvání infúzní léčby by nemělo přesáhnout 7 dní.

Další možností je podání jednorázové dávky clodronátu 1500 mg intravenózní infúzí trvající 4 hodiny. V tomto případě se obsah 5 ampulí (celkem 25 ml) nebo obsah jedné ampule 25 ml rozpustí v 500 ml chloridu sodného 9 mg/ml nebo roztoku glukózy 50 mg/ml.

Pacienti s renální insuficiencí

Dávka by se měla redukovat následujícím způsobem:

Stupeň renální	Kreatininová clearance	Redukce dávky o
----------------	------------------------	-----------------

Insuficience	ml/min	v %
Mírná	50 - 80	25
Střední	12 - 50	25 - 50
Těžká	Méně než 12	50

Doporučuje se podávat dávku 300 mg před hemodialýzou a ve dnech, kdy není pacient dialyzován, snížit dávku o 50%, léčba by měla trvat maximálně 5 dní. Je třeba upozornit, že peritoneální dialýzou se klodronát z krevního oběhu odstraňuje hůře než při hemodialýze.

Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Během léčby je třeba zajistit dostatečný přívod tekutin. To je zvláště důležité u pacientů léčených intravenózními infúzemi a u pacientů trpících hyperkalcémií či renální insuficiencí.

Je třeba postupovat opatrně, podává-li se klodronát pacientům s renální insuficiencí (viz Dávkování - redukce dávky).

Intravenózní podání dávky výrazně vyšší, než je doporučená dávka může způsobit těžké poškození ledvin zejména tehdy, je-li rychlost infúze příliš vysoká.

U pacientů s rakovinou léčených některými intravenózními nebo orálními bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza čelisti, většinou ve spojení s extrakcí zubu a/nebo lokální infekcí (včetně osteomyelitidy). Mnoho z těchto pacientů dostávalo současně chemoterapii nebo kortikosteroidy.

U pacientů s rizikovými faktory (např. rakovina, chemoterapie, radioterapie, kortikosteroidy, špatná zubní hygiena) by mělo být zváženo preventivní zubní vyšetření před začátkem léčby bisfosfonáty a během léčby by neměly být prováděny invazivní zubní výkony. V případě nutnosti zákroku by ošetřující lékař měl vytvořit léčebný plán pro každého pacienta, založený na posouzení poměru prospěch/riziko.

Těhotenství a kojení

U zvířat proniká klodronát placentární bariérou. Není však známo, zda proniká do lidského plodu. Dále není známo, zda může klodronát poškodit plod či nepříznivě ovlivnit reprodukční schopnost u lidí. Proto se klodronát nesmí podávat těhotným ženám s výjimkou případů, kdy terapeutické výhody jeho užívání zcela zřejmě převažují jakékoli riziko.

Není známo, zda je klodronát vylučován do mateřského mléka. Protože se do mateřského mléka vylučuje mnoho léků a protože existuje možnost klinicky významných nežádoucích účinků pro kojene dítě, kojení během léčby klodronátem se nedoporučuje.

Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou známy žádné účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Předávkování

Příznaky:

Po vysokých dávkách klodronátu podaných intravenózně byly zaznamenáno zvýšení sérového kreatininu, hypokalcémie a renální dysfunkce.

Léčba:

Léčba předávkování by měla být symptomatická. Vždy je třeba zajistit dostatečnou hydrataci, sledovat renální funkce a hladinu kalcia v séru.

Inkompatibility

Kompatibilita Bonefosu 60 mg/ml, koncentrátu pro přípravu infúze s dalšími přípravky nebo injekčními roztoky nebyly studovány. Proto se ředění infúzního roztoku provádí 5% roztokem glukózy (50 mg/ml) nebo fyziologickým roztokem (roztok chloridu sodného 9 mg/ml).

Zvláštní podmínky uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C, chraňte před mrazem.

Chemická a fyzikální stabilita po naředění do infúzního roztoku byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 15-25°C. Z mikrobiologického hlediska je však nutno přípravek použít ihned po naředění. Není-li přípravek použit okamžitě, je za dobu a způsob uchovávání plně zodpovědný uživatel. Tato doba však nesmí překročit 24 hodin při teplotě 2 – 8 °C.

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Doba použitelnosti

3 roky

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Velikost balení

5 ampulí o obsahu 5 ml

1 ampule o obsahu 25 ml

4 ampule o obsahu 25 ml

Datum poslední revize textu

11.2.2011