

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BONEFOS

koncentrát pro přípravu infúzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml koncentrátu obsahuje:

Dinatrii clodronas tetrahydricus 75 mg odpovídá Dinatrii clodronas 60 mg

ampule 5 ml obsahuje: Dinatrii clodronas 300 mg

ampule 25 ml obsahuje: Dinatrii clodronas 1500 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku.

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hyperkalcémie způsobené maligním onemocněním

4.2 Dávkování a způsob podání

Klodronát je vylučován převážně ledvinami. Proto musí být během léčby klodronátem zajištěn dostatečný příjem tekutin.

Před léčbou a během ní je třeba sledovat renální funkce a hladiny kalcia v séru a musí být zajištěna dostatečná hydratace.

Klinicky přijatelná hladina kalcia se udrží po podání infúze u jednotlivých pacientů různě dlouhou dobu. Je-li kontrolována hladina 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.

Starší pacienti:

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 buď v 500 ml fyziologického roztoku (chlorid sodný 9 mg/ml) nebo v 5 % roztoku 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.

Alternativně je možné podat klodronát v jediné dávce 1500 mg, zředěné v objemu 500 ml podle doporučení uvedeného výše. Doba infúze je v tomto případě čtyři hodiny.

- **Pacienti s renální insuficiencí**

Doporučuje se dávku redukovat následujícím způsobem:

Stupeň renální insuficience Kreatininová clearance, ml/min	Redukce dávky o (v %)
50 - 80	25
12 - 50	25 - 50
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.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
Současná terapie jinými bisfosfonáty.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Během léčby je třeba zajistit dostatečný přívod tekutin. To je zvlášť 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.4.2 Dávkování a způsob podání - úprava 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 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.

U pacientů, u kterých dojde k výskytu osteonekrózy čelisti během léčby bisfosfonáty, může dojít k exacerbaci během zubního výkonu. Pro pacienty, kteří vyžadují zubní zákrok, nejsou k dispozici údaje, které by potvrdily, že přerušeni léčby bisfosfonáty sníží riziko osteonekrózy čelisti.

Klinické zhodnocení ošetřujícího lékaře by mělo vést k vytvoření léčebného plánu pro každého pacienta, založeného na posouzení poměru prospěch/riziko.

4.5 Interakce s jinými 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 ionty vytváří klodronát špatně rozpustné komplexy. Proto by neměl být klodronát intravenózně podán s roztoky obsahujícími bivalentní kationty (např. Ringerův roztok).

4.6 Těhotenství a kojení

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

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.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou známy.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je průjem, který je obvykle mírný a častěji k němu dochází v souvislosti s léčbou vyššími dávkami.

Následující nežádoucí reakce se mohou vyskytnout v souvislosti s léčbou perorální i intravenózní. Frekvence reakcí se však 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 kalcíem 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 pacientů s astmatem citlivým na kyselinu acetylosalicylovou. Hypersenzitivní reakce se projevila jako respirační porucha s příznaky podobnými astmatu.

- Poruchy ledvin a močových cest

Zhoršení renálních funkcí (zvýšení sérového kreatininu a proteinurie), těžké poškození ledvin, zvláště po rychlé intravenózní infuzi vysokých dávek klodronátu (dávkovací schéma viz 4.2. „Dávkování a způsob podání“ odstavec Pacienti s renální insuficiencí).

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 a opatření pro použití“).

4.9 Předávkování

- **Příznaky**

Po intravenózním podání vysokých dávek klodronátu bylo zaznamenáno zvýšení sérového kreatininu, hypokalcémie a poruchy funkce ledvin.

- **Léčba**

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitor kostní resorpce, bisfosfonát, ATC kód M05BA02

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 rostoucích potkanů způsobuje inhibice kostní resorpce navozená vysokými dávkami klodronátu rozšíření metafýz dlouhých kostí.

U potkanů po ovariektomii je kostní resorpcí inhibována již při dávce 3 mg/kg podávané podkožně jednou týdně. Ve farmakologických dávkách klodronát zabraňuje oslabení pevnosti kosti. Farmakologická účinnost klodronátu byla prokázána na různých typech předklinických experimentálních modelů osteoporózy, včetně estrogenové deficiencie. 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. U pre- a postmenopauzálních žen s rakovinou prsu, brání klodronát ztrátě kostní hmoty v kyčli a bederní páteři. Při užívání samotného klodronátu v dávkách inhibujících kostní resorpci nebyl pozorován vliv na normální kostní mineralizaci. U pacientů s karcinomem prsu a mnohočetným myelomem byl pozorován pokles rizika vzniku fraktur.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- 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 a 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.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

- Akutní toxicita

Studie s jednotlivými dávkami na myších a potkanech poskytly následující hodnoty LD₅₀:

Perorální aplikace	více než 3 600 mg/kg (myš) 2 200 mg/kg (potkan)
Intravenózní aplikace	160 mg/kg (myš) 120 mg/kg (potkan)

U myší a potkanů zahrnovaly klinické známky akutní toxicity sníženou motorickou aktivitu, křeče, bezvědomí a dušnost. Pro mini-prasata byla intravenózní dávka 240 mg/kg toxická po dvou až třech infúzích.

- Systémová tolerance

Studie toxicity po opakovaném podání trvajícím od dvou týdnů do dvanácti měsíců byly provedeny na potkanech a mini-prasatech. Pouze několik zvířat při všech těchto studiích uhynulo. Intravenózní podání bylo pro potkany letální při denní dávce 140 a 160 mg/kg po jednom až sedmi dnech. U mini-prasat intravenózní denní dávka 80 mg/kg způsobila po 7 - 13 dnech zvracení a celkovou slabost před uhynutím. Při perorálním podání denní dávky 800 mg/kg mini-prasatům a 100 - 480 mg/kg potkanům nebyla zaznamenána žádná mortalita související s testovanou látkou.

Ve studiích toxicity byl pozorován účinek klodronátu na tyto orgány (pozorované změny jsou uvedeny v závorce): kost (skleróza způsobená farmakologickým účinkem klodronátu), zažívací ústrojí (podráždění), krev (lymfopenie, účinek na hemostázu), ledviny (dilatace tubulů, proteinurie) a játra (zvýšení sérových transamináz).

- Reprodukční toxicita

Ve studiích na zvířatech klodronát nezpůsobil poškození plodu, ale vysoké dávky snížily plodnost samečů. Po měsíci subkutánního podávání klodronátu novorozeným potkanům, byly pozorovány skeletální změny připomínající osteopetrózu. Tyto změny souvisejí s farmakologickými účinky klodronátu.

- Genotoxický potenciál, tumorogenita

U klodronátu se neprojevila žádná genotoxicita. Studie na myších a potkanech neprokázaly kancerogenní efekt.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Roztok hydroxidu sodného, voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6 „Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním“.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

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 přípravek nutno 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.

Přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na obalu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C, chraňte před mrazem.
Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí!

6.5 Druh obalu a velikost balení

Průhledné skleněné ampule v plastickém pouzdře, krabička.

Velikost balení: 5 ampulí o obsahu 5 ml
1 ampule o obsahu 25 ml
4 ampule o obsahu 25 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Viz také „Dávkování a způsob podání“

Klodronát se podává jako intravenózní infúze 1 ampule o objemu 5 ml zředěná buď v 500 ml fyziologického roztoku (chlorid sodný 9 mg/ml) nebo v 5 % roztoku glukózy (50 mg/ml). Při druhé možnosti dávkování (1500 mg denně) se obsah 5 ampulí (celkem 25 ml) nebo obsah jedné 25 ml ampule zředí v 500 ml roztoku chloridu sodného 9 ml/ml nebo glukózy 50 mg/ml.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer OY
Pansiontie 47
20210 Turku
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44 / 094 / 89 – S / C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

9.11.1989 / 1.12.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

11.2.2011