

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bonefos 60 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 60 mg dinatrijevega klodronata, kar ustreza približno 9,5 mg natrija. Celotna količina natrija v 5-ml ampuli je približno 53 mg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje
bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bonefos 60 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je indicirano za zdravljenje bolnikov s hiperkalcemijo zaradi malignoma

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Klodronat se izloča predvsem skozi ledvice, zato je treba pri bolnikih med zdravljenjem s klodronatom zagotoviti zadostno pitje tekočin.

- Otroci

Učinkovitosti in varnosti pri pediatričnih bolnikih niso ugotavljali.

- Starejši bolniki

Posebnih priporočil za odmerjanje pri starejših ni. V klinične študije so bili vključeni tudi bolniki, starejši od 65 let; poročali niso o neželenih učinkih, ki bi bili specifični za to starostno skupino.

Intravensko infundiranje (le za kratkotrajno zdravljenje)

Med intravenskim zdravljenjem z zdravilom Bonefos je treba zagotoviti ustrezno hidracijo.

Čas, v katerem se po infuziji klodronata ohranja klinično sprejemljiva serumska vrednost kalcija, se med bolniki pomembno razlikuje. Če je potrebno, se lahko za vzdrževanje serumskih vrednosti kalcija infuzijo klodronata ponovi, druga možnost pa je lahko ustrezno zdravljenje s peroralnim klodronatom.

- Odrasli bolniki z normalnim delovanjem ledvic

Klodronat se daje kot intravensko infuzijo 300 mg (eno 5-ml ampulo) na dan, razredčen v 500 ml fiziološke raztopine (natrijev klorid 9 mg/ml) ali 5 % raztopine glukoze (50 mg/ml). Pripravljeno raztopino je treba infundirati najmanj dve uri, in sicer toliko dni zapored, da se pri bolniku doseže normokalcemija, običajno pet dni. Takšnega zdravljenja se praviloma ne sme nadaljevati več kot sedem dni. Alternativno se lahko odmerek 1500 mg klodronata aplicira v enem odmerku, razredčenega v 500 ml, kot je opisano zgoraj; infundiranje mora trajati štiri ure.

- Bolniki z ledvično odpovedjo

Priporočljivo je, da se odmerki klodronata za infundiranje zmanjšajo kot sledi:

Stopnja ledvične odpovedi Očistek kreatinina (ml/s)	Zmanjšanje odmerka (%)
0,83 - 1,33	25
0,2 - 0,83	25 - 50
< 0,2	50

Priporočljivo je infundirati 300 mg klodronata pred hemodializo in odmerek zmanjšati za 50 % glede na uporabljeni odmerek v dneh brez dialize, zdravljenje pa omejiti na 5 dni. Upoštevati je treba, da se s peritonealno dializo klodronat le slabo odstranjuje iz obtoka.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov
- sočasno zdravljenje z drugimi difosfonati

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med zdravljenjem s klodronatom je treba zagotoviti zadostno pitje tekočin. To je posebno pomembno, pri uporabi klodronata v intravenski infuziji in pri bolnikih s hiperkalcemijo ali ledvično odpovedjo.

Pred in med zdravljenjem je treba nadzorovati delovanje ledvic in serumske vrednosti kreatinina, kalcija in fosfata.

V kliničnih preskušanjih, se je pojavilo asimptomatsko, reverzibilno povečanje vrednosti transaminaz, brez sprememb v izvidih drugih jetrnih testov. Priporoča se spremljanje serumskih vrednosti transaminaz (glejte tudi poglavje 4.8).

Pri bolnikih z ledvično odpovedjo je treba klodronat uporabljati previdno (glejte prilagajanje odmerka v poglavju 4.2).

Intravenska uporaba odmerkov, znatno večjih od priporočenih, lahko povzroči hudo ledvično okvaro, predvsem če je infundiranje prehitro.

Pri bolnikih z rakom, zdravljenimi po terapevtskih shemah, ki so vključevale intravenske in peroralne oblike difosfonatov, so poročali o osteonekrozi čeljusti, običajno povezano z izdrtjem zoba in/ali lokalno okužbo (tudi z osteomielitisom). Številni od teh bolnikov so dobivali tudi kemoterapijo in kortikosteroide. Pri bolnikih s sočasnimi dejavniki tveganja (npr. rakom, kemoterapijo, obsevanjem, zdravljenjem s kortikosteroidi ali slabo zobno higieno) je treba pred zdravljenjem z difosfonati opraviti preventivno zobozdravstveno oskrbo, med zdravljenjem z difosfonati pa se izogibati invazivnim zobozdravstvenim posegom.

Kirurški posegi na zobeh lahko bolnikom, pri katerih se je med zdravljenjem z difosfonati pojavila osteonekroza čeljusti, poslabšajo stanje. Ni podatkov, ali pri bolnikih, ki potrebujejo zobozdravstvene posege, prekinitve zdravljenja z difosfonati zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljusti.

Zdravljenje posameznega bolnika mora temeljiti na klinični oceni njegovega stanja z upoštevanjem individualne ocene koristi in tveganja, ki ju opravi lečeči zdravnik.

Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto

obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

Bolnikom je treba svetovati, naj v času zdravljenja z difosfonati sporočijo kakršnekoli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

Zdravilo Bonefos 60 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 53 mg natrija na 5 ml. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba z drugimi difosfonati je kontraindicirana.

Pri sočasni uporabi klodronata in nesteroidnih protivnetnih zdravil se lahko pojavijo motnje delovanja ledvic; najpogosteje so se pojavile pri sočasni uporabi diklofenaka.

Zaradi povečanega tveganja za pojav hipokalciemije je pri sočasni uporabi klodronata in aminoglikozidov potrebna previdnost.

Sočasna uporaba estramustinfosfata in klodronata lahko poveča serumske vrednosti estramustinfosfata za največ 80 %.

Klodronat tvori z dvovalentnimi kationi slabo topne komplekse. Intravenskih oblik klodronata se ne sme sočasno uporabljati z raztopinami, ki vsebujejo dvovalentne katione (npr. Ringerjeva raztopina); peroralnih oblik klodronata se ne sme dajati hkrati s hrano ali z zdravili, ki vsebujejo dvovalentne katione (npr. antacidi ali pripravki železa).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

V študijah na živalih, klodronat ni povzročil okvar ploda, vendar so veliki odmerki zmanjšali plodnost moških.

Kliničnih podatkov o vplivu klodronata na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Glede uporabe klodronata med nosečnostjo in dojenjem, glejte poglavji 4.6.2 in 4.6.3.

Nosečnost

Čeprav klodronat pri živalih prehaja skozi placento, ni znano ali pri ljudeh prehaja v plod. Prav tako ni znano, ali lahko klodronat povzroči okvare ploda niti ali vpliva na sposobnost razmnoževanja pri ljudeh. Na voljo je le malo podatkov o uporabi klodronata pri nosečnicah. Zdravilo Bonefos se ne priporoča za uporabo med nosečnostjo in pri ženskah v rodnem obdobju, če ne uporabljajo zanesljive kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se klodronat pri ljudeh izloča v materino mleko. Tveganja za dojene otroke se ne da izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Bonefos je treba prenehati z dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Možni učinki zdravljenja z zdravilom Bonefos na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso znani.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali, je driska; običajno je blaga in se pogosteje pojavi pri uporabi velikih odmerkov.

Navedeni neželeni učinki se lahko pojavijo tako med peroralnim kot intravenskim zdravljenjem, vendar se njihova pogostnost lahko razlikuje.

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000
Presnovne in prehranske motnje	asimptomatska hipokalcemija	simptomatska hipokalcemija, povečane serumske vrednosti paratiroidnega hormona, povezane z zmanjšanjem serumskih vrednosti kalcija; povečane serumske vrednosti alkalne fosfataze *
Bolezni prebavil	driska** navzea** bruhanje**	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povečane vrednosti transaminaz, ponavadi v območju normalnih vrednosti	povečane vrednosti transaminaz (več kot dvakrat večje od normalnih), brez drugih spremljajočih motenj delovanja jeter
Bolezni kože in podkožja		preobčutljivostne reakcije, ki se kažejo kot kožne reakcije

* pri bolnikih z metastazami, lahko tudi kot posledica jetrnih in kostnih bolezni

** ponavadi blaga oblika

Za opis določene reakcije ter njenih sinonimov in sorodnih stanj je uporabljen najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA.

Izkušnje v obdobju trženja

- Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
motnje dihanja pri bolnikih z astmo zaradi preobčutljivosti za acetilsalicilno kislino, preobčutljivostne reakcije, ki se kažejo kot motnje dihanja

- Bolezni sečil
motnje delovanja ledvic (povečane serumske vrednosti kreatinina in proteinurija), huda ledvična okvara, predvsem po hitrem intravenskem infundiranju velikih odmerkov klodronata (glejte poglavje 4.2).

Poročali so o posameznih primerih ledvične odpovedi, v redkih primerih s smrtnim izidom, predvsem pri sočasni uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil, najpogosteje pri sočasni uporabi diklofenaka.

- Bolezni mišično-skeletnega sistema ter vezivnega tkiva
Poročali so o posameznih primerih osteonekroze čeljusti, predvsem pri bolnikih, ki so bili prej zdravljeni z aminodifosfonati, npr. zolendronatom in pamidronatom (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Bonefos so poročali o hudih bolečinah v kosteh, sklepih in/ali mišicah. Ta poročila so bila redka in v randomiziranih s placebom nadzorovanih študijah niso opazili razlike med bolniki, ki so dobivali placebo in bolniki, ki so dobivali zdravilo Bonefos. Simptomi so se pojavili različno, od nekaj dni pa do nekaj mesecev po začetku zdravljenja z zdravilom Bonefos.

Med izkušnjami v obdobju trženja so poročali o naslednjih neželenih učinkih (pogostnost je redka):

atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice (za difosfonate značilen neželeni učinek).

4.9 Preveliko odmerjanje

- **Simptomi**

Pri uporabi velikih intravenskih odmerkov klodronata so poročali o povečanih serumskih vrednostih kreatinina in motnjah delovanja ledvic.

- **Zdravljenje**

Zdravljenje prevelikega odmerjanja klodronata je simptomatsko. Zagotoviti je treba ustrezno hidracijo ter nadzorovati delovanje ledvic in serumske vrednosti kalcija.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: difosfonati; oznaka ATC: M05BA02

Klodronat je kemično difosfonat in je analog naravnega pirofosfata. Difosfonati imajo močno afiniteto do mineraliziranih tkiv, kot je kost. *In vitro* zavirajo precipitacijo kalcijevega fosfata, blokirajo njegovo transformacijo v hidroksiapatit, ovirajo agregacijo apatitnih kristalov v večje kristale in upočasnijo njihovo raztapljanje.

Najpomembnejši mehanizem delovanja klodronata je zaviranje osteoklastne resorpcije kosti. Resorpcijo kosti zavira na različne načine. Pri razvijajočih podganah zaviranje kostne resorpcije ob velikih odmerkih klodronata povzroči razširitev metafiz dolgih kosti.

Pri ovariektomiranih podganah zavrejo resorpcijo kosti že tako majhni odmerki, kot je 3 mg/kg, uporabljeni subkutano enkrat na teden. V farmakoloških odmerkih klodronat prepreči zmanjšanje kostne trdnosti. Njegovo farmakološko učinkovitost so dokazali na različnih vrstah predkliničnih eksperimentalnih modelov osteoporoze, vključno s pomanjkanjem estrogena. Dokazano je, da klodronat, odvisno od velikosti odmerka, zavira resorpcijo kosti, in sicer brez škodljivih učinkov na mineralizacijo in druge parametre kakovosti kosti. Zavira tudi resorpcijo kosti pri eksperimentalni ledvični osteodistrofiji.

Zmožnost klodronata, da zavira resorpcijo kosti pri ljudeh, so ugotovili s histološkimi, kinetičnimi in biokemičnimi študijami. Natančni mehanizmi njegovega delovanja ostajajo deloma neznani. Klodronat zavre dejavnost osteoklastov ter zmanjša serumske vrednosti kalcija, prav tako pa tudi izločanje kalcija in hidroksiprolina s sečem. Klodronat preprečuje z rakom dojke povezano izgubljanje kostnega tkiva v kolku in ledvenem delu hrbtenice pri ženskah pred menopavzo in po njej. Pri uporabi samo klodronata, v odmerkih ki zavrejo resorpcijo kosti, pri ljudeh niso opažali učinkov na normalno kostno mineralizacijo. Pri bolnikih z rakom dojke in multiplim mielomom so ugotavljali manjše tveganje za zlome.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

- **Porazdelitev**

Klodronat se neznatno veže na plazemske beljakovine. Njegov porazdelitveni volumen je 20 do 50 l.

- **Izločanje**

Za njegovo izločanje iz seruma sta značilni dve ločeni fazi: porazdelitvena faza z razpolovnim časom približno 2 uri ter faza izločanja, ki je zelo počasna, ker se klodronat močno veže na kosti. Klodronat se izloča predvsem skozi ledvice. V nekaj dneh se v seču pojavi približno 80 % absorbiranega klodronata. Del, ki se veže na kosti (približno 20 % absorbirane količine), se izloča počasneje, ledvični očistek pa je približno 75 % plazemskega očistka.

- Značilnosti delovanja klodronata pri bolnikih
Ker klodronat vpliva na kosti, ni jasnega razmerja med njegovo koncentracijo v plazmi ali krvi in terapevtskim delovanjem ali neželenimi učinki. Razen ledvične okvare, ki zmanjša ledvični očistek klodronata, na njegovo farmakokinetiko ne vpliva noben znani dejavnik, povezan s starostjo, presnovo zdravila ali drugimi patološkimi stanji.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

- Akutna toksičnost
V študijah s posameznimi odmerki pri miših in podganah so ugotovili naslednje vrednosti LD₅₀:

Peroralna uporaba	Intravenska uporaba
> 3600 mg/kg (miši)	160 mg/kg (miši)
2200 mg/kg (podgane)	120 mg/kg (podgane)

Pri miših in podganah so se klinični znaki akutne toksičnosti kazali kot zmanjšanje motorične aktivnosti, konvulzije, nezavest in dispneja. Pri morskih prašičkih je bil intravenski odmerek 240 mg/kg toksičen po dveh do treh infuzijah, verjetno zaradi hipokalcemije.

- Sistemska toleranca
Na podganah in morskih prašičkih so opravili študije o toksičnosti ponavljajočih odmerkov, ki so trajale od dveh tednov do 12 mesecev. V vseh študijah so poročali o nekaj poginih. Intravenska uporaba (dnevni odmerki 140 in 160 mg/kg) je bila smrtna za podgane po enem do sedmih dneh. Pri morskih prašičkih je intravenski dnevni odmerek 80 mg/kg po 7 do 13 dneh povzročil pred poginom bruhanje in splošno oslabelost. Ob peroralnih dnevni odmerkih 100 do 480 mg/kg pri podganah in 800 mg/kg pri morskih prašičkih niso zabeležili nobenega pogina, povezanega s preskušano učinkovino.

V študijah o toksičnosti so opazili učinek klodronata na naslednjih organih (ugotovljene spremembe so navedene v oklepaju): kosteh (skleroza, povezana s farmakološkimi učinki klodronata), prebavilih (draženje), krvi (limfopenija, učinki na hemostazo), ledvicah (razširitev tubulov, proteinurija) in jetrih (povečane vrednosti serumskih transaminaz).

- Vpliv na sposobnost razmnoževanja
V študijah na živalih klodronat ni povzročil okvar ploda, je pa v velikih odmerkih zmanjšal plodnost samcev. Po enomesečni subkutani uporabi klodronata pri novorojenih podganah so ugotovili spremembe na kosteh, podobne osteopetrozi, ki so povezane s farmakološkimi učinki klodronata.
- Genotoksični potencial, tumorogenost
Pri klodronatu niso opazili genotoksičnega potenciala. Študije na podganah in miših ne kažejo karcinogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Podatkov o združljivosti zdravila Bonefos 60 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje z drugimi dodanimi zdravili ali injekcijskimi raztopinami ni. Zato se ga sme redčiti in uporabljati samo tako, kot je navedeno v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Kemijska in fizikalna stabilnost razredčenega koncentrata med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi od 15 do 25 °C. Zaradi mikrobioloških lastnosti je treba razredčeno raztopino uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, prevzame uporabnik odgovornost za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo, vendar čas odložene uporabe ne sme preseči 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

ampule iz prozornega brezbarvnega stekla hidrolitske odpornosti tipa I

škafila s 5 ampulami po 5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Za intravensko uporabo je treba vsebino ene 5-ml ampule razredčiti v 500 ml fiziološke raztopine (natrijev klorid 9 mg/ml) ali 5 % raztopine glukoze (50 mg/ml). Alternativno je mogoče uporabiti odmerek 1500 mg klodronata; vsebino petih 5-ml ampul (skupno 25 ml) je treba razredčiti v 500 ml fiziološke raztopine (natrijev klorid 9 mg/ml) ali 5 % raztopine glukoze (50 mg/ml).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Bayer OY
Pansiontie 47
20210 Turku
Finska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-1133/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

22.5.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.2.2012