

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

BONEFOS 60 mg/ml concentrate for solution for infusion
БОНЕФОС 60 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 60 mg Disodium clodronate.
Една ампула от 5 ml съдържа 300 mg Disodium clodronate.
За помощни вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

концентрат за инфузионен разтвор
прозрачен безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Показания**

Лечение на хиперкалциемия, дължаща се на злокачествено заболяване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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 Интравенозна инфузия (само за краткотрайно лечение)

Трябва да се осигури достатъчен прием на течности, бъбречната функция и серумното ниво на калция да се проследява преди и по време на лечение.

Времето, в което серумния калций се поддържа в клинично приемливо ниво, след инфузия, варира значително при отделните пациенти. Инфузията може да бъде повторена ако е необходимо за контрол на серумното калциево ниво или да се приложи орален BONEFOS.

- Възрастни пациенти със запазена бъбречна функция:**

Една ампула clodronate от 5 ml-300 mg се разрежда в 500 ml физиологичен разтвор (9mg/ml натриев хлорид) или 5% разтвор на глюкоза (50 mg/ml) и се влива венозно веднъж дневно



минимум за 2 часа, в няколко последователни дни докато серумната концентрация на калций се нормализира. Това обикновено се осъществява за 5 дни. Тази терапия не трябва да се прилага повече от седем дни. Като алтернатива може да се приложи еднократна доза от 1500 mg clodronate, който се разрежда по гореспоменатия начин в обем от 500 ml, с продължителност на инфузията четири часа.

- **Пациенти с бъбречна недостатъчност:**
Дозировката трябва да се намали както следва:

Степен на бъбречна недостатъчност	Креатининов клирънс ml/min	Намаление на дозата в %
Лека	50-80	25
Умерена	12-50	25-50
Тежка	< 12	50

4.3 Противопоказания

Известна свръхчувствителност към бифосфонати. Едновременно лечение с други бифосфонати.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки 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 приложение).

Венозното приложение на дози значително по-високи от препоръчаните може да предизвика тежко бъбречно увреждане, особено когато скоростта на вливане е голяма.

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 увеличаване на риска 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 плацентата в плода, 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 трансaminaзите обикновено в границите на нормата.

Редки: Повишението на трансaminaзите 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). Възможно е да се получи тежко бъбречно увреждане след бързо венозно вливане на високи дози clodronate /Виж 4.2 указанията за дозировка/

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 инхибиращия 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 клодронат 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 остео дистрофия. 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 остеокластите, 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 мултиплен 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 лекарства, 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 бъбречния 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 LD-50:

Перорално приложение	Венозно приложение
>3600 mg/kg (мишки) 2200 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 (разширени 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. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Sodium hydroxide – about 1,9 mg

Water for injection – to 1 ml

6.2 Несъвместимости

Съвместимостта на концентрата за инфузионен разтвор BONEFOS 60 mg/ml с други медикаменти и инжекционни разтвори не е изследвана. Следователно концентрата BONEFOS трябва да се разрежда и прилага според инструкциите дадени в раздел 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години



Разреденият инфузионен разтвор е химически и физически стабилен за употреба в продължение на 24 часа при 15°C-25°C. От микробиологичен аспект разреденият разтвор би следвало да се използва незабавно. Ако не се употреби веднага след разреждане, може да се съхранява в продължение на 24 часа при 2°C-8°C.

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

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 30 °C и да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

Стъклени ампули 5 x 5ml тип I, прозрачен, безцветен разтвор.

6.6 Инструкции за употреба

При интравенозно приложение съдържанието на една ампула от 5 ml се разрежда в 500 ml (Natrium chloride 9 mg/ml или 5% Glucose 50 mg/ml). При дозов режим от 1500 mg clodronate, приложен еднократно, съдържанието на пет ампули от 5ml (общо 25ml) се разрежда в 500 ml Natrium chloride 9 mg/ml или 5% Glucose 50 mg/ml.

Съхранявайте всички медикаменти според указанията 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

JenaHexal Pharma GmbH
Otto-Schott str15, 07745 Jena, Germany

9. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

10.04.2002 г.



от 1500 mg клодронат, който се разрежда по гореспоменатия начин в обем от 500 ml, с продължителност на инфузията четири часа.

Пациенти с бъбречна недостатъчност:

Дозировката трябва да се намали както следва:

Степен на бъбречно засягане	Креатининов клирънс ml/min	Намаление на дозата в %
Леко	50-80	25
Умерено	12-50	25-50
Тежко	<12	50

Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции, за които се съобщава при употреба на клодронат, са стомашно-чревни - гадене, повръщане и диария. Те могат да се появят при около 10% от пациентите. Тези ефекти обикновено са леки и се проявяват при прием на високи дози.

Понякога при лечение с клодронат могат да се повишат серумната концентрация на паратиреоидния хормон и на трансаминазите. Тези промени обичайно се преходни, серумните нива рядко са увеличени два пъти в сравнение с нормалните лабораторни стойности. Има съобщения и за промени в серумната концентрация на алкалната фосфатаза, както и поява на асимптоматична хипокалциемия. Освен това има отделни случаи на смущения на дихателната функция при пациенти с аспиринова астма, както и на кожни реакции. Наблюдавана е обратима протеинурия, повишение на серумната концентрация на креатинин и влошаване на бъбречната функция, но повечето пациенти са били в терминалната фаза на заболяването си и ролята на клодроната като причинител на бъбречното увреждане не е потвърдена.

Ако при Вас се проявят други нежелани лекарствени реакции, които не са упоменати тук, трябва да уведомите Вашия лекуващ лекар.

Бременност и кърмене

Не е известно дали клодронат може да предизвика увреждане на плода или да влияе върху репродуктивната способност, както и дали преминава в кърмата. Поради това БОНЕФОС не трябва да се използва от бременни и кърмачки, освен ако терапевтичната полза е отчетливо по-голяма от евентуалния риск.

Предозиране

Лечението е симптоматично. Трябва да се осигури адекватно хидратиране и да се следят бъбречната функция и серумния калций.



Описание на лекарствения продукт и опаковката

Концентрат за инфузионен разтвор 60 mg/ml, прозрачен, безцветен разтвор.
Картонена кутия с 5 ампули x 5 ml.

Инструкции за употреба:

При интравенозно приложение съдържанието на една ампула от 5 ml се разрежда в 500 ml физиологичен разтвор (натриев хлорид 9 mg/ml) или 5% глюкоза (50 mg/ml). При дозов режим от 1500 mg клодронат, приложен еднократно, съдържанието на пет ампули от 5 ml (общо 25 ml) се разрежда в 500 ml натриев хлорид 0.9 % или 5% глюкоза.

Разреденият инфузионен разтвор е химически и физически стабилен за употреба в продължение на 24 часа при 15 °C-25 °C. От микробиологичен аспект разреденият разтвор би следвало да се използва незабавно. Ако не се употреби веднага след разреждане, може да се съхранява в продължение на 24 часа при 2°C-8°C.

Съхранявайте всички медикаменти според указанията на място недостъпно за деца.

Срок на годност

Проверете срока на годност, означен върху опаковката. Не използвайте лекарствения продукт след изтичане на този срок.

Срок на годност и съхранение

Три години. Да се съхранява при температура под +30°C, да не се замразява.

Дата на последна редакция на текста:

10 Април 2002 г.

