

# ПРИЛОЖЕНИЕ 1

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



## Кратка характеристика на продукта

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

SINDRONAT® 400 mg  
СИНДРОНАТ® 400 mg

### 2. Количествен и качествен състав

Всяка капсула съдържа 500 mg disodium clodronate tetrahydrate, еквивалентни на 400 mg anhydrous disodium clodronate.

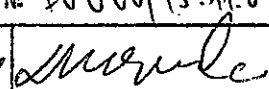
### 3. Лекарствена форма

Капсула

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

Лечение на остеолитични костни метастази.  
Лечение на хиперкалциемия, особено с неопластична етиология.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 30 000/15.11.07	
13.07.07	

#### 4.2. Дозировка и начин на употреба

Обичайната дневната доза е 1600 mg disodium clodronate (4 капсули Синдронат® 400 mg/дневно), приложени перорално, еднократно дневно (за предпочитане сутрин, преди закуска, с една чаша вода) или два пъти дневно. Ако е необходимо, дозата може да се повиши, но не трябва да надвишава 3200 mg disodium clodronate на ден.

Ако клодронат се приема еднократно дневно, то това трябва да става сутрин на празен стомах с чаша вода, след което в следващите 2 часа пациентът трябва да се въздържа от прием на храна и течности. Disodium clodronate в никакъв случай не трябва да се приема с мляко, храна или лекарства, съдържащи калций или други двувалентни йони, защото те намаляват абсорбцията му. Ако дневната доза се приема, разделена на два приема, това става два часа след или преди хранене или пиене.

Disodium clodronate се излъчва главно чрез бъбреците. Затова при пациенти с бъбречна недостатъчност се прилага с особено внимание; като не трябва да се използва продължително време дневна доза, надвишаваща 1600 mg. При пациенти с бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс между 10 и 30 ml/min дневната доза трябва да се намали наполовина от препоръчаната дневна доза за възрастни. Серумният креатинин трябва да се проследява по време на лечението. Безопасността и ефективността при деца не е установена.

#### 4.3. Противопоказания

- Данни за свръхчувствителност към бифосфонати.
- Едновременно приемане на бифосфонати.
- Остри, тежки, възпалителни състояния на стомашно-чревния тракт.
- Бременност и кърмене.
- Бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс под 10 ml/min.

#### 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

По време на курса на лечение със Синдронат® 400 mg трябва да бъде осигурена адекватна хидратация, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или хиперкалциемия. Синдронат® 400 mg трябва да се използва внимателно при пациенти с бъбречна недостатъчност (вж т.4.2.) По време



на курса на лечение ежедневно се мониторира нивото на серумния калций, както и периодично да се изследва бъбречната функция. Препоръчва се проследяване на чернодробните ензими и левкоцитния брой. При поява на бъбречна недостатъчност, лечението се преустановява.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Едновременното приемане на Синдронат® с други бифосфонати е противопоказано. Съобщава се за развитие на бъбречна недостатъчност при едновременно приложение на **disodium clodronate** и нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (NSAIDs), най-често диклофенак.

Едновременното прилагане на **disodium clodronate** и аминокликозиди, повишава риск от хипокалциемия. Едновременната употреба на естрамустин фосфат и **disodium clodronate** увеличава минималната серумна концентрация на естрамустин фосфат до максимум 80%.

**Disodium clodronate** образува слабо разтворими комплекси с двувалентни йони. Поради това едновременното му перорално приложение с храни и лекарства, съдържащи двувалентни йони, напр. антиацидните или съдържащите желязо лекарствени продукти, води до значително намаление на бионаличността му.

#### 4.6. Бременност и кърмене

Въпреки, че при животни е установено преминаването на клодронат през плацентата в плода, не е известно дали при хора преминава в плода или в кърмата. Не е известно дали клодронат не може да предизвика увреждане на плода или на репродуктивната способност при хора. Ето защо Синдронат® 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

Синдронат® 400 mg не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

**Гастроинтестинален тракт:** при приложение на високи дози, при 10% от пациентите могат да се появят гадене, повръщане и диария, тези нежелани реакции са леки и обикновено се появяват при по-високи дози.

##### Метаболизъм :

Асимптомна хипокалциемия-често

Симптоматична хипокалциемия- рядко

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 и при костни и чернодробни метастази.

**Дихателна система:** бронхоспазм е наблюдаван при пациенти със или без минала анамнеза за астма. Реакциите на свръхчувствителност се изразяват в нарушения на дихателната функция.

**Кожа:** описани са индивидуални случаи на кожни реакции, сърбеж, уртикария и рядко екسفолитивен дерматит.

##### Урогенитална система :

Редки: нарушения на бъбречната функция повишаване на серумния креатинин и протеинурия .

##### Черен дроб и жлъчни пътища :

Повишаване трансаминазите обикновено в границите на нормата. В много редки случаи повишените трансаминази надхвърлят двойно горна граница на нормата без да се свързват с нарушение на чернодробната функция.



При малка част от болните се съобщава за обратимо повишаване на серумната лактатдеhidрогеназа и умерена преходна левкопения. Те може да са свързани с едновременното приложение на химиотерапия при тези болни.

#### 4.9. Предозиране

*Симптоми:* Повишаване на серумния креатинин и нарушение на бъбречната функция след бързо венозно вливане на високи дози клодронат.

*Лечение:* Лечението е симптоматично. Трябва да се осигури достатъчно хидратиране и да се проследи бъбречната функция и серумната концентрация на калций. Развитие на хипокалцемиа е възможно до 2-3 дни след предозиране.

### 5. Фармакологични данни

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти за лечение на костни заболявания, бифосфонати.  
АТС код: M05B A02

**Disodium clodronate** е бифосфонат и е аналог на естествените пирофосфати. Бифосфонатите имат силен афинитет към минерализираните тъкани, такива като напр. костите.

Най-важният механизъм на действие на **disodium clodronate** е потискане активността на **остеокластите (костната резорбция)**. **Disodium clodronate** потиска костната резорбция, обусловена от различни причини. В терапевтични дози предпазва отслабването на костната сила и не повлиява костната минерализация. **Disodium clodronate** потиска активността на **остеокластите**, намалявайки серумната концентрация на калций и хидроксипролин.

Във всички студии, при които се следи нивото на калция, се съобщава, че след интравенозно приложение клодронат предизвиква намаление нивото на калция в серума.

Действието на **disodium clodronate** започва на 2-3 ден, а нормалните стойности на калция се достигат на 3-5 ден. Лечебният ефект продължава 2-3 седмици.

Много студии доказаха, че **disodium clodronate** намалява случаите на **патологични фрактури** при заболявания на костите. Ежедневното приемане на **disodium clodronate** потиска появата на нови **остеолитични костни лезии** и развитието на вече съществуващи такива.

#### 5.2. Фармакокинетични свойства

Подобно на другите бифосфонати, стомашно-чревната абсорбция на **disodium clodronate** е ниска, приблизително 2%. Абсорбцията на **disodium clodronate** е бърза; максимална серумна концентрация след орално приложение се достига на 30-та минута. Поради силния афинитет на **disodium clodronate** към калций и други двувалентни катиони, при едновременен прием с храна или лекарства, съдържащи двувалентни катиони, абсорбцията му е много ниска.

Свързването с плазмените протеини е на **disodium clodronate** е слабо - приблизително 30%. Средният обем на разпределение е 20 l. **Disodium clodronate** се излъчва главно чрез бъбреците. Приблизително 20% от абсорбираното количество вещество се свързва с костите, като се излъчва по-бавно и в зависимост от костния метаболизъм.

Общият системен клирънс е около 110 ml/min, а бъбречния клирънс е приблизително 75% от плазменния клирънс. Не са откриват метаболити на **disodium clodronate**.

При пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност, системният и бъбречен клирънс на **disodium clodronate** не зависят от бъбречната функция. При креатининов клирънс 10-30 ml/min, дозата трябва да се редуцира наполовина. Фармакокинетиката на **disodium clodronate** не се влияе от възрастта или други патологични състояния.

#### 5.3. Предклинични данни за безопасност

##### Остра токсичност

Проучвания за острата токсичност показват следните стойности на  $DL_{50}$

$DL_{50}$	Мишки	Плъхове
-----------	-------	---------



(mg/kg)	МЪЖКИ	ЖЕНСКИ	МЪЖКИ	ЖЕНСКИ
Перорално приложение	> 2000	> 2000	1635	1798

Клиничните белези на остра интоксикация при мишки и плъхове включва: намалена двигателна активност, гърчове, кома, задух.

#### *Подостра и хронична токсичност*

Изследвания за подостра и хронична токсичност с различни дози, приложени 2 седмици и 12 месеца, са проведени с плъхове и мишки.

Токсичността на дневната доза **disodium clodronate**, приета през устата, е сравнително ниска. Хроничното приложение (9 месеца) при кучета, в доза 40 mg/kg не води до **нежелани лекарствени реакции**. Доза от 250mg/kg при плъхове, приложена в продължение на 52 седмици, не води до нежелани лекарствени реакции.

Приложението на 100-450 mg/kg/ден **disodium clodronate** при лабораторни мишки не предизвиква смърт.

Изследвана е токсичността на **disodium clodronate** върху следните органи:

- ◆ **Кости** (склероза, поради фармакологичните ефекти на **disodium clodronate**)
- ◆ **Стомашно-чревен тракт** (при високи дози, в зависимост от вида се съобщава за промени в стомашно-чревната мукоза)
- ◆ **Кръв** (лимфопения, повлияване на хемостазата)
- ◆ **Бъбреци** (дилатация на бъбречните тубули)
- ◆ **Черен дроб** (реакция от страна на чернодробния паренхим и повишена плазмена концентрация на чернодробните ензими).

#### *Карциногенно и мутагенно действие*

При изследвания при плъхове и мишки, приложението на **disodium clodronate** в дози, предизвикващи лека токсичност и значителни промени в костната структура (до 200 mg/kg на ден при плъхове и 400 mg/kg на ден при мишки) не показва карциногенен потенциал.

При изследвания проведени *in vitro* и *in vivo*, **disodium clodronate** не показва мутагенни свойства.

#### *Ефект върху репродуктивната способност*

Интраперитонеалното приложение на високи дози **disodium clodronate** при мишки води до повишен брой фетални малформации. Намалена мъжка фертилност е описана при високи дози **disodium clodronate**.

Изследвания на токсичността върху репродуктивната функция не показват пренатални или постнатални увърждания.

Все още не е известно дали при човека **disodium clodronate** преминава през плацентарната бариера или в майчиното мляко.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Lactose monohydrate (200 mesh)	28,20
Atomized glyceril dipalmitostearate TYPE I (Precirol ATO 5)	10,80
Colloidal anhydrous silica dioxide (Aerosil 2000)	1,00
Titanium dioxide (E 171)	
Indigo carmine – FD & C - blue 2 (E 132)	
Yellow iron oxide (E 172)	
Gelatine	

### 6.2. Физико-химични несъвместимости



Не са известни.

**6.3. Срок на годност**

2 години

**6.4. Специални условия за съхранение**

Да се съхранява под 25°C, да се пази от светлина, да се съхранява в оригинална опаковка!

**6.5. Данни за опаковката**

100 капсули/стъклена бутилка в полипропиленова затворена опаковка / картонена кутия

10 капсули/блистер; 3 блистера (30 капсули)/ картонена кутия

10 капсули/блистер; 12 блистера (120 капсули)/ картонена кутия

**6.6. Препоръки при употреба**

Няма специални препоръки при употреба на този лекарствен продукт.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

S.C. SINDAN S.R.L.  
11 ION MIHALACHE BLVD.,  
781681 Bucharest 1, ROMANIA

**8. Регистрационен № в Регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ**

20020141

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт**

Февруари 2002

**10. Дата на актуализация на текста**

Април, 2004

