

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ**1. ИМЕ НА ЛЕКОТ**

Бонефос® 400 mg капсули
Бонефос® 800 mg филм-обложени таблети
Бонефос® 60 mg/ml концентрат за раствор за инфузија

2. СОСТАВ**■ Капсули:**

Една капсула содржи 400 mg динатриум клодронат.

■ Филм-обложени таблети:

1 филм-обложена таблета содржи 800 mg динатриум клодронат.

■ Концентрат за раствор за инфузија:

1 ml концентрат за раствор за инфузија содржи 60 mg динатриум клодронат.
5 ml ампула содржи 300 mg динатриум клодронат.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капсули 400 mg
Филм-обложени таблети 800 mg
Концентрат за раствор за инфузија 60 mg/ml

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ**4.1 Терапевтски индикации***Орална форма:*

Третман на хиперкалцемија предизвикана од малигнен процес.
Третман на остеолита предизвикана од малигнен процес.
Редукција на коскени метастази кај примарен карцином на дојката.

Интравенозна форма:

Третман на хиперкалцемија предизвикана од малигнен процес.

4.2 Дозирање и метод на администрација

Клодронатот главно се елиминира преку бубрезите, па затоа во текот на лекувањето треба да се обезбеди адекватна хидратација на пациентот.

- Деца:

Сигурноста и ефикасноста кај педијатриски пациенти сеуште не е утврдена.



- Постари пациенти:

Нема посебни препораки за дозирање на препаратот кај постари пациенти. Клиничките испитувања на пациенти на возраст над 65 години, не покажаа несакани ефекти специфични за оваа возраст.

Интравенозна форма (за краткотраен третман)

Пред почетокот на третманот и во тек на лекувањето треба да се обезбеди соодветна хидратација за пациентот и да се мониторира бубрежната функција и серумското ниво на калциумот.

Времетраењето на одржување на клинички прифатливите вредности на серумскиот калциум по дадена инфузија, варираат од пациент на пациент. Инфузијата може да се повтори по потреба, за одржување на вредностите за серумскиот калциум или како алтернатива, да се започне терапија со орален клодронат.

- Возрасни пациенти со нормална ренална функција

Клодронатот се дава како интравенозна инфузија од 300 mg (една ампула/5 ml на ден, растворена во 500 ml натриум хлорид-физиолошки раствор или раствор на 5% глюкоза). Вака приготвениот раствор се дава во период од минимум два часови, последователно неколку денови, се додека не се постигне нормокалцемија, најчесто за пет денови. Оваа терапија обично не треба да се дава подолго од седум денови. Алтернативно, доза од 1500 mg клодронат може да се даде како единечна доза, растворена во раствор од 500 ml, со времетраење на инфузијата од 4 часови.

- Пациенти со ренални пореметувања

Се препорачува дозата на клодронат да се редуцира по следната шема:

Степен на бубрежно нарушување Креатинин клиренс, ml/min	Намалување на дозата во %
50-80	25
12-50	25-50
< 12	50

Препорачлива доза за пациенти на хемодијализа е 300 mg Бонефос концентрат за раствор за инфузија инјектирано пред дијализата и намалување на дозата за 50% во тек на деновите без дијализа. Шемата за третман треба да се ограничи на 5 денови. Перитонеалната дијализа многу слабо го отстранува клодронатот од циркулацијата.

Орална форма

Капсулите Бонефос се голтаат цели. Филм-обложените таблети Бонефос може да се поделат на половина за да се олесни голтањето, но половините треба да се испијат една по друга. Филм-обложените таблети не треба да се кршат или раствораат пред употреба.

Дневна доза од 1600 mg треба да се зема како единечна доза. Кога треба да се земе повисока доза од препорачаната, дозата над 1600 mg треба да се испие посебно, како втора доза.

Единечната доза или првата доза од двете треба да се земе наутро на празен желудник со чаша вода. Пациентот треба да се воздржи од јадење, пиење (освен вода) и земање на други орални лекови во текот на еден час.



Кога се користи дозирање два пати дневно, првата доза се зема како што е препорачано погоре. Втората доза треба да се земе помеѓу оброци, повеќе од два часови по јадење и еден час пред јадење, пиење (освен вода) или земање на други орални лекови.

Клодронатот не смее да се пие со млеко, храна или други пијалоци што содржат калциум или други бивалентни катјони, бидејќи тие можат да влијаат на апсорпцијата на клодронатот.

- Возрасни пациенти со нормална ренална функција

Третман на хиперкалцемија предизвикана од малигнитет

За терапија на хиперкалцемија предизвикана од малигнен процес се препорачува интравенозна администрација. Кога за терапија на хиперкалцемија се користи орална форма, се препорачува повисока почетна доза од 2400-3200 mg и зависно од индивидуалниот одговор на пациентот, дозата постепено се намалува на 1600 mg со цел да се одржи нормокалцемијата.

Третман на остеолита предизвикана од малигнитет

При орална терапија на зголемена коскена ресорпција без хиперкалцемија, дозирањето е индивидуално. Се препорачува дневна доза од 1600 mg. По потреба дозата може да се зголеми, но не се препорачува доза над 3200 mg.

Редукација на коскени метастази кај примарен карцином на дојката

Се препорачува доза од 1600 mg на ден.

- Пациенти со ренални пореметувања

Клодронатот се елиминира преку бубрезите и кај пациенти со ренални пореметувања лекот треба да се дава со посебно внимание. Дневната доза над 1600 mg не треба да се дава континуирано.

Се препорачува редуцирање на дозата на клодронат по следната шема:

Степен на бубрежно нарушување	Креатинин/Клиренс ml/min	Доза
Лесно	50-80 ml/min	1600 mg дневно (не се препорачува намалување на дозата)
Умерено	30-50 ml/min	1200 mg/дневно
Тешко	< 30ml/min	800 mg/дневно

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на ексципиентите.
Истовремена употреба со други бифосфонати.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

При третман со овој препарат потребно е да се зема повеќе течност. Ова е посебно важно доколку Бонефос се дава како интравенозна инфузија и доколку се дава на пациенти со хиперкалцемија и нарушена реналната функција.

Потребна е претпазливост при употреба на Бонефос кај пациенти со оштетена функција на бубрезите.



Интравенозната администрација на дози повисоки од препорачаните може да предизвикаат тешко бубрежно оштетување, особено ако инфузијата се даде во краток временски период.

Остеонекроза (коскена некроза) на вилицата генерално поврзана со вадење на заби и/или локална инфекција (вклучувајќи и коскена инфекција) може да настане кај пациенти со карцином кои примаат интравенски или орален бифосфонат. Повеќето од овие пациенти исто така примале хемотерапија и кортикостероиди.

Потребно е да се направи превентивен стоматолошки преглед пред третман со бифосфонати кај пациенти со конкомитантни ризик фактори (пр. карцином, хемотерапија, радиотерапија, кортикостероиди, слаба забна хигиена) и потребно е да се избегнуваат инвазивни дентални процедури додека трае третманот со Бонефос.

Биле пријавени атипични субтрохантерични и дијафизални фрактури на феморалната коска со бифосфонатна терапија, првенствено кај пациенти кои примаат долготрајна терапија за остеопороза. Досега, овие фрактури не биле пријавени со Бонефос. Овие попречни или кратки, коси фрактури може да се појават било каде по должината на феморалната коска од под помалиот трохантер до над супракондиларниот дел. Овие фрактури се случиле по минимални или никакви трауми и некои пациенти искусиле болка во бутот или препоните, што често се поврзува со слики карактеристични за стрес-фрактури, недели до месеци пред презентирање на завршната феморална фрактура. Фрактурите често се билатерални, затоа треба да се испита контралатералниот фемур, кај пациенти третирани со бифосфонати, кои претрпеле фрактура на феморалната дијафиза. Исто така било пријавено лошо заздравување на овие скршеници.

Треба да се земе во предвид прекин на бифосфонатната терапија кај пациенти за кои постои сомнение дека имаат атипична фрактура на фемурот, во очекување на евалуацијата на пациентот, врз основа на индивидуалната корист-ризик оценка.

Во текот на бифосфонатната терапија пациентите треба да се советуваат да пријават болка било во бутот, колкот или препоните и секој пациент со вакви симптоми треба да се проценува за некомплетна фрактура на фемурот.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Истовремено земање со други бифосфонати е контраиндицирано.

Ако Бонефос истовремено се зема со нестероидни антиинфламаторни аналгетици (NSAIDs), најчесто диклофенак, може да предизвика ренална дисфункција.

Бонефос треба да се користи со претпазливост за време на земање на аминокликозидни антибиотици поради зголемен ризик од хипокалцемија.

Истовремена употреба на естрамустин фосфат со клодронат ја зголемува серумската концентрацијата на естрамустин фосфат максимално за 80 %.

Клодронат со двовалентните катјони гради тешко растворливи комплекси. Заради тоа клодронат не треба да се администрира интравенски со раствори кои содржат двовалентни катјони (пр. Рингеров раствор). Клодронат во форма на капсули/таблети не треба да се зема со храна или лекови кои содржат двовалентни катјони (пр. антациди или препарати на железо).



4.6 Бременост и лактација

Иако кај животните клодронат ја минува плаценталната бариера, не е познато дали преминува во човечкиот фетус. Не познато дали клодронат може да предизвика фетално оштетување и дали влијае на репродуктивната способност на луѓето. Затоа клодронатот не треба да се користи кај бремени жени, освен ако користи од терапијата е поголема од ризикот.

Не е познато дали клодронат се екскретира во хуманото млеко. Заради тоа што многу лекови се екскретираат во хуманото млеко и заради тоа што постои можност за клинички сигнификантна несакана реакција од клодронат кај доенчиња, не се препорачува употреба на клодронат за време на доене.

4.7 Влијание врз способноста за управување со моторни возила и машини

Не е познато.

4.8 Несакани дејства

Најчесто несакано дејство е дијареа, која е лесна и настанува почесто при високи дози. Следниве несакани дејства може да се јават при употреба на Бонефос таблети, капсули и концентрат за раствор за инфузија, иако фреквенцијата на реакциите може да варира.

System Organ Class	Веројатни $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Ретки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$
Метаболни и нутритивни пореметувања	Асимптоматска хипокалцемија	Симптоматска хипокалцемија. Зголемување на серумскиот паратироиден хормон поврзано со намалување на серумскиот калциум. Зголемување на серумската алкална фосфатаза*.
Гастроинтестинални пореметувања	Дијареа**, гадење**, повраќање**	
Хепатобилијарни пореметувања	Зголемување на трансаминазите (обично во нормални граници)	Двојно зголемување на трансаминазите без поврзаност со абнормална хепатална функција
Кожни и поткожни пореметувања		Хиперсензитивна реакција манифестирана како кожна реакција

* кај пациенти со метастатска болест, тоа може да биде и резултат на хепатална и коскена болест.

** обично лесни.

Најсоодветниот MedDRA термин е употребен за опис на одредена реакција и негови синоними и поврзани состојби.

Пост-маркетиншко искуство

- Очни пореметувања

Пријавен е увентис за време на пост-маркетиншко искуство со Бонефос. Следниве реакции биле пријавени со други бифосфонати: конјунктивитис, еписклеритис и склеритис. Конјунктивитис е пријавен со Бонефос само кај еден пациент кој истовремено бил третиран со



други бифосфонати. Досега, еписклеритис и склеритис не биле пријавени со Бонефос (несакани реакции на класа бифосфонати)

- Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања

Влошување на респираторната функција кај пациенти со аспирин сензитивна астма. Хиперсензитивни реакции кои се манифестираат како респираторни пореметувања.

- Бубрежни и уринарни пореметувања

Влошување на бубрежната функција (зголемување на серумскиот креатинин и протеинурија), потешки бубрежни нарушувања особено после брза интравенска инфузија на високи дози на клодронат. (види **4.2 Дозирање и метод на администрација: Интравенозна форма (за краткотраен третман)**): Пациенти со ренални пореметувања.)

Изолирани случаи на бубрежна инсуфициенција, во ретки случаи со фатален исход, се забележани особено при истовремена употреба на нестероидни - антиинфламаторни лекови најчесто диклофенак.

- Мускулоскелетни и сврзно ткивни пореметувања

Изолирани случаи на остеонекроза (коскена некроза) на вилицата се забележани, примарно кај пациенти кои се претходно третирани со аминоксидни бифосфонати како золендронат и памидронат (види **4.4 Мерки на претпазливост**). Тешка коскена, зглобна и/или мускулна болка е опишана кај пациенти кои земаат Бонефос. Сепак, вакви извештаи се ретки и кај случајно контролирани плацебо студии не се забележани видливи разлики помеѓу плацебо и пациенти третирани со Бонефос.

За време на пост-маркетиншко искуство следниве реакции се пријавени со други бифосфонати: атипични субтрохантерични и дијафизеални феморални фрактури. Досега овие реакции не се пријавени со Бонефос (несакани реакции на класа бифосфонати) (види исто така дел "Посебни предупредувања и мерки на претпазливост").

Се употребува најсоодветен MedDRA термин, за да се опише одредена реакција, нејзините симптоми и поврзани состојби.

4.9 Предозирање

- Симптоми:

При давање на високи интравенозни дози на клодронат забележани се покачени вредности на серумскиот креатинин и ренална дисфункција.

- Третман:

При предозирање на лекот се применува симптоматска терапија. Треба да се обезбеди адекватна хидратација и мониторинг на реналната функција и серумското ниво на калциум.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски особености

Клодронатот хемиски се дефинира како бифосфонат и претставува аналог на природниот пирофосфат. Бифосфонатите имаат висок афинитет за минерализираните ткива. *Ин витро* тие вршат инхибиција на преципитацијата на калциум фосфат, ја блокираат трансформацијата во



хидроксипатит, ја одложуваат агрегацијата на апатитните кристали во поголеми и ја успоруваат нивната разградба.

Механизмот на дејство на клодронатите е преку инхибиција на остеокластичната коскена ресорпција. Клодронатите ја инхибираат коскената ресорпција. Кај стаорци во период на раст, оваа инхибиција на коскената ресорпција во високи дози на клодронати предизвикува проширување на метафизите на долгите коски. Кај овариетомирани стаорци, коскената ресорпција се инхибира во дози пониски од 3 mg/kg дадени субкутано, еднаш неделно. Во фармаколошки дози клодронатот превенира редуција на коскената јачина. Фармаколошката ефикасност на клодронатот е покажана во повеќе преклинички експериментални модели на остеопороза, вклучувајќи и естроген дефицит. Клодронатот ја инхибира дозната зависност на коскена ресорпција, без ефект на минерализацијата или на други аспекти на квалитетот на коската. Со клодронатот исто така се инхибира коскената ресорпција кај ренална остеодистрофија.

Способноста на клодронатот за инхибиција на коскената ресорпција кај луѓето е докажана со биохемиски, хистолошки испитувања и кинетски испитувања. Сепак точниот механизам на инхибицијата на коскената ресорпција е само делумно познат. Клодронатите ја супримираат активноста на остеокластите, редуцирајќи ја концентрацијата на серумското ниво на калциум, уринарната екскреција и хидроксипролин. Клодронатот превенира губиток на коската при карцином на дојка, колкот и во лумбалната регија кај пре и пост менопаузални жени. Кога клодронатот се користи сам во дози кои вршат инхибиција на коскената ресорпција, нема ефект на нормалната коскена минерализација кај испитаниците. Намалувањето на ризикот за фрактура е набљудуван кај пациенти со карцином на дојка и мултипен миелом. Кај примарен карцином на дојката, клодронатот ја намалува појавата на коскени метастази. Во направените клинички испитувања за превенцијата на скелетни метастази кај пациенти со примарен операбилен карцином на дојката, третманот со клодронат се поврзува и со намален морталитет.

Фармакокинетски особености

■ Апсорпција

Гастроинтестиналната апсорпција на клодронатите е ниска, околу 2 %. Апсорпцијата на клодронат е брза, највисокото концентрационо ниво по единечна доза се постигнува во период од 30 минути. Поради високиот афинитет на клодронат за калциум и други бивалентни катјони, апсорпцијата значително се намалува кога клодронат се зема со храна или лекови кои содржат двовалентни катјони. Иако постојат индивидуални варијации во апсорпцијата на клодронат, изложеноста на клодронат е константна за време на долгорочен третман.

■ Дистрибуција и елиминација

Врзувањето на клодронат со протеини е низок и волуменот на дистрибуција е 20-50 л. Елиминацијата од серумот е во две фази: дистрибуциона фаза со полуживот од околу 2 часови, и елиминациона фаза која е многу спора, бидејќи клодронат е цврсто врзан за коската. Клодронат главно се елиминира преку бубрезите. Околу 80 % од апсорбираниот клодронат се појавува во урината во следните неколку денови. Супстанцијата врзана за коската (околу 20 % од апсорбираната количина) се екскретира поспоро, и реналниот клиренс е околу 75 % од плазматскиот клиренс.

Бидејќи клодронат делува на коската нема јасна врска меѓу концентрацијата на клодронат во плазмата или крвта со терапевтската активност или несаканите реакции. Освен реналната инсуфициенција која го намалува реналниот клиренс на клодронат, фармакокинетскиот профил не е под влијание на ниеден фактор поврзан со возраст, метаболизмот на лекот или други патолошки состојби.



5.3 Претклинички податоци за безбедноста

■ Акутна токсичност

Испитувањата со единечна доза кај глвци и стаорци - забележани вредности на LD₅₀

Орална администрација	Интравенозна администрација
> 3600 mg/kg (глушец)	160 mg/ kg (глушец)
2200 mg/ kg (стаорец)	120 mg/ kg (стаорец)

Кај глвци и стаорци, како клиничките знаци на акутна токсичност се забележуваат намалена моторна активност, конвулзии, несвестица и диспнеа. Кај морските прасиња, интравенозната доза на 240 mg/kg е токсична по две или три инфузии.

■ Системска толерантност

Направени се токсиколошки испитувања на стаорци и морски прасиња со повторувачки дози со траење од 2 недели до 12 месеци. Во сите овие студии забележани се само неколку смртни случаи. Интравенозната администрација е смртоносна за стаорци во дневна доза од 140 и 160 mg/kg по 1-7 денови. Кај морски прасиња интравенозната дневна доза од 80 mg/kg по 7-13 денови пред да предизвика смрт е пропратена со општа слабост и повраќање. По орална доза од 100-480 mg/kg кај стаорци и 800 mg/kg кај морски прасиња не е забележана смртност поврзана со тест супстанциите. При испитување на токсичноста, ефектот на клодронат се забележува на коските (склероза поради фармаколошкиот ефект на клодронатот), гастроинтестинален тракт (иритација), крв (лимфопенија, влијание врз хемостазата), бубрези (дилатација на тубулите, протеинурија), хепар (покачени вредности за серумските трансминази).

■ Репродуктивна токсичност

Во студии на животни, клодронатот не предизвикува фетално оштетување, но високите дози ја намалуваат машката фертилност. По еден месец, од субкутана администрација на клодронат кај новородени стаорци, најдени се скелетни промени кои наликуваат на остеопетроза како резултат на фармаколошкиот ефект на клодронатот.

■ Генотоксичен потенцијал

Клодронатот не покажува генотоксичен потенцијал. Во студиите со стаорци и глвци не се покажува карциноген ефект.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Капсули 400 mg:

Лактоза монохидрат

Талк

Калциум стеарат

Колоидна безводна силика

Лушпа:

Капсула од тврд желатин

Титаниум диоксид (E171)

Црвен железо оксид (E172)

Жолт железо оксид (E172)



Филм-обложени таблети 800 mg:Јадро:

Силифицирана микрокристална целулоза (составена од: микрокристална целулоза колоидна безводна силика), натриум кроскармелоза, стеаринска киселина, магнезиум стеарат

Обвивка:

Хипромелоза

Полиетилен гликол 400

Титаниум диоксид (E171)

Концентрат за раствор за инфузија:

Натриум хидроксид

Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилност

Филм-обложени таблети и капсули: нема.

Концентрат за раствор за инфузија: Не е испитана компатибилноста на Бонефос 60 mg/ml со други раствори за инфузија. Затоа при интравенозна администрација се препорачува користење на физиолошки раствор (натриум хлорид 9 mg/ml) или 5% глюкоза (50 mg/ml).

6.3 Рок на траење

Филм-обложени таблети: 5 години

Капсули: 5 години

Концентрат за раствор за инфузија: 3 години

Хемиската и физичката стабилност на растворен концентрат во инфузија е покажан за 24 часови на температура од 15°-25°C. Од микробиолошка гледна точка, растворот треба да се употреби веднаш. Ако не се искористи веднаш, условите за чување се одговорност на корисникот, но не треба да е подолг од 24 часови на температура од 2-8°C.

Лекот не смее да се користи по истекот на рокот на траење.

6.4 Начин на чување

Филм-обложени таблети: Нема.

Капсули: Лекот не смее да се чува на температура над 30°C.

Концентрат за раствор за инфузија: Лекот не смее да се замрзнува.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Филм-обложени таблети 800 mg: ПВЦ алуминиумско блистер пакување, 60 таблети

Капсули 400 mg: Пластично шише со пластичен затворац, 100 капсули

Концентрат за раствор за инфузија 60 mg/ml: 5 стаклени ампули x 5 ml раствор

6.6 Инструкции за употреба/пакување

При интравенозна администрација содржината од 5 ml ампула се раствора во 500 ml физиолошки раствор (натриум хлорид 9 mg/ml) или глюкоза (50 mg/ml). Алтернативно, за дозирање од 1500 mg, содржината од 5 ml ампула (заедно 25 ml) се раствораат во 500 ml или физиолошки раствор (натриум хлорид 9 mg/ml) или глюкоза (50 mg/ml).



Лекот се чува според упатството за употреба и на места вон допир на деца.

6.7 Начин на издавање на лекот

Капсули 400 mg: Лекот може да се издава само со лекарски рецепт (P).

Филм таблети 800 mg: Лекот може да се издава само со лекарски рецепт (P).

Концентрат за раствор за инфузија 60 mg/ml: Лекот може да се применува само во здравствена организација (З).

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Бауер доо, Претставништво Скопје,
Ул. Огњан Прица бб лок. 4/мез./лам.2, Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Бонефос 400 капсули	15-968/09
Бонефос 800 таблети	15-967/09
Бонефос 60 mg/ml инфузија	15-966/09

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

Бонефос 400 капсули	12.11.2009
Бонефос 800 таблети	12.11.2009
Бонефос 60 mg/ml инфузија	12.11.2009

10. ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

23.08.2011

