

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BONEFOS® 400 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her kapsül, 400 mg anhidr disodyum klodronata eşdeğer disodyum klodronat tetrahidrat içerir.

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat41.50 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül: Açık sarı sert jelatin kapsül, büyüklük 1, "Bonefos" işaretli.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Maligniteye bağlı hiperkalseminin tedavisinde ve kemik metastazı olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilgili komplikasyonların (patolojik kırık, omurilik sıkışması, radyasyon terapisi ve kemiğe yönelik cerrahi müdahale gereksinimi gibi) önlenmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

1600 mg'lık günlük dozun tek doz olarak alınması önerilir. Daha yüksek günlük dozlar kullanıldığında 1600 mg'ı aşan dozun bir kısmının aşağıda önerildiği şekilde ayrı (ikinci bir doz olarak) alınması önerilir.

Günlük tek doz ya da iki dozun ilki tercihen sabahleyin aç karnına bir bardak su ile alınmalıdır. Hasta ilacı aldıktan sonra 1 saat süre ile herhangi bir şey yiyip içmemeli (su hariç) ve başka bir oral ilaç almamalıdır.

Günlük 2 doz kullanıldığında, ilk doz yukarıda önerildiği gibi alınmış olmalıdır. İkinci doz, yeme içme (su dışında) veya oral olarak ilaç alımından 2 saat sonra ve 1 saat önce olacak şekilde, iki yemek arasında alınmalıdır.

Klodronat, süt, ayrıca kalsiyum ve diğer çift değerlikli katyonları içeren besin, ve ilaçlarla birlikte alınmamalıdır, çünkü bu tip gıda ve ilaçlar klodronatın absorpsiyonunu bozarlar.

- Böbrek fonksiyonu normal yetişkin hastalarda:

Maligniteye bağlı hiperkalseminin tedavisinde

Maligniteye bağlı hiperkalseminin tedavisinde intravenöz klodronat uygulanması tavsiye edilir. Bununla beraber, oral tedavi kullanılmış ise 2400 veya 3200 mg günlük başlama dozu kullanılmalıdır ve alınan bireysel cevaba bağlı olarak normokalseminin sağlanması için bu doz giderek günlük 1600 mg'a azaltılabilir.

Kemik metastazı olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilgili komplikasyonların (patolojik kırık, omurilik sıkışması, radyasyon terapisi ve kemiğe yönelik cerrahi müdahale gereksinimi gibi) önlenmesinde

Kemik metastazı olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilgili komplikasyonların (patolojik kırık, omurilik sıkışması, radyasyon terapisi ve kemiğe yönelik cerrahi müdahale gereksinimi gibi) önlenmesi amacıyla oral tedavi kullanıldığında, önerilen günlük doz 1600 mg'dır.

Uygulama şekli:

Klodronat çoğunlukla böbreklerden elimine olur. Bu nedenle klodronat tedavisi sırasında yeterli miktarda sıvı alınımı sağlanmalıdır.

BONEFOS kapsüller bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

- **Karaciğer yetmezliği:**

Doz ayarlaması gerekli değildir.(bkz Farmakokinetik özellikler)

- **Böbrek yetmezliği olan hastalar :**

Klodronat, başlıca böbreklerden elimine olur. Bu yüzden, böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ve günde 1600 mg'ın üzerindeki dozlar sürekli kullanılmamalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda klodronat dozunun aşağıdaki şekilde azaltılabileceği önerilmektedir:

Böbrek yetmezliği derecesi	Kreatinin klerensi, mL/dk	Doz
Hafif	50-80 mL/dk	Günlük 1600 mg (doz azaltılması önerilmemektedir)
Orta	30-50 mL/dk	1200 mg/gün
şiddetli	10- 30 mL/dk	800 mg/gün

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda ilacın güvenlik ve etkinliği bilinmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılar için özel dozaj önerileri bulunmamaktadır. Klinik çalışmalara 65 yaşın üzerindeki hastalar da dahil edilmiş ve bu yaş grubuna özel herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Bifosfonatlara karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinenlerde ve aynı anda diğer bifosfonatlarla tedavi edilenlerde,

şiddetli kronik böbrek yetmezliği olan kişilerde (kreatinin klerensi 10 mL/dk'dan az), kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özofagus kanseri riskini artırabildiğini bildiren raporlar nedeni ile Barret özofagusu veya gastroözofajiyal reflüsü olan hastalarda oral bifosfonat preparatlarının kullanımından kaçınılmalıdır.

Klodronat tedavisi sırasında yeterli miktarda sıvı alınımı sağlanmalıdır. Bu durum özellikle, klodronat intravenöz infüzyonla uygulandığında ve hiperkalsemisi veya böbrek yetersizliği olan hastalarda önemlidir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda klodronat dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

İntravenöz ve oral bifosfonat tedavisi alan kanser hastalarında genellikle diş çekimi ve/veya lokal enfeksiyonla (osteomyelit dahil) ilişkili olarak çene osteonekrozu rapor edilmiştir.

Risk faktörlerinin (örneğin kanser, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler, kötü diş hijyeni) eşlik ettiği hastalarda bifosfonatlar ile tedavi öncesinde koruyucu diş hekimliği düşünülmelidir ve hastalar bifosfonatlar ile tedavi edilirken invazif dental işlemlerden kaçınılmalıdır.

BONEFOS kapsül 41.50 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intolerans, Lapp laktaz yetersizliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemleri olan hastalarda kullanılmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer bifosfanatlarla birlikte kullanımı kontrendikedir.

Klodronatın, non-steroidal anti-inflamatuarlarla (NSAİİ), özellikle diklofenak ile birlikte kullanıldığında böbrek fonksiyonlarını bozduğu bildirilmiştir.

Klodronatın aminoglikozitlerle böbrek fonksiyonlarını bozduğu için renal yetmezliği artacağından birlikte kullanımında artan hipokalsemi riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Estramustin fosfatın, klodronat ile beraber kullanımında serum estramustin fosfat konsantrasyonunun % 80 arttığı rapor edilmiştir.

Klodronat iki değerli katyonlarla az çözünen kompleksler oluşturur. Bu nedenle, kalsiyum içeren veya iki değerlikli katyon içeren yiyeceklerle veya ilaçlarla (örn. antiasitler veya demir preparatları) aynı anda kullanımı klodronatın biyoyararlanımının önemli derecede azalmasına neden olur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

BONEFOS'un gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamaları tavsiye edilmektedir.

Gebelik dönemi

Klodronat, hayvanlarda plasentadan geçtiği halde insanlarda fetusa geçip geçmediği, üremeyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Gebelerde yapılmış kontrollü ve yeterli araştırmalar olmadığı için kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Klodronatın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Bu nedenle emzirenlerde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarında, klodronat fetal hasara neden olmamış fakat yüksek dozlar erkek fertilitasını azaltmıştır. İnsanlardaki etkisine yönelik bir veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BONEFOS'un araç ve makine kullanımı üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

En sık görülen yan etki, yüksek dozlarda daha yaygın ve hafif şekilde görülen diyaredir. Bu yan etkiler, reaksiyonların sıklığı değişmekle birlikte, hem oral hem de intravenöz tedaviye bağlı olarak oluşabilir.

Sistem Organ Sınıfı	Yaygın ≥ 1/100 - <1/10	Seyrek ≥ 1/10,000 - <1/1,000
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipokalsemi, asemptomatik	Hipokalsemi, semptomatik. Serumda kalsiyum azalması ile ilişkili serumda paratroid hormonunun artması. Serumda alkalin fosfatazın artması*
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare** Bulantı** Kusma**	

Hepatobiliyer hastalıklar	Transaminazlar genellikle normal aralıkta artarlar	Karaciğer fonksiyonu anormalitesi olmaksızın normal aralığın iki katını aşan transaminaz artışı
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Deri reaksiyonu olarak görülen aşırı duyarlılık reaksiyonları

*karaciğer ve kemik hastalıklarına da bağlı olabilen metastatik hastalığı olan hastalarda

**genellikle hafif

Pazarlama sonrası deneyim

- Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Asprine duyarlı astımı olan hastalarda solunum fonksiyon yetmezliği. Solunum yetmezliği olarak ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları.

- Böbrek ve idrar hastalıkları

Renal fonksiyon yetmezliği (serum kreatinin ve proteinüri düzeylerinin artması), özellikle yüksek dozlarda klodronatın hızlı intravenöz infüzyonundan sonra ciddi böbrek hasarı.

Nadir vakalarda ölümcül sonucu olabilen, özellikle NSAİİ'lar (en çok diklofenak) ile birlikte kullanımda görülen böbrek yetmezliği.

- İskelet-kas ve bağ dokusu bozuklukları

Esas olarak zoledronat ve pamidronat benzeri amino-bifosfonatlar ile daha önceden tedavi edilen hastalarda izole çene osteonekrozu vakaları rapor edilmiştir.

(Bkz. 4.4. özel kullanım uyarıları ve önlemleri) BONEFOS alan hastalarda ciddi kemik, eklem ve/veya adale ağrısı rapor edilmiştir.Fakat bu gibi raporlar seyrek ve randomize plasebo kontrollü çalışmalarda plasebo ve BONEFOS ile tedavi edilen hastalar arasında fark görülmemiştir. Semptomların ortaya çıkma süresi, BONEFOS tedavisine başladıktan sonraki günlerden aylar sonraya kadar farklılık göstermektedir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

- Semptomlar

Klodronatın yüksek intravenöz dozlarında serum kreatinin düzeylerinde artış ve böbrek fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir.

- Tedavisi

Doz aşımı tedavisi semptomatiktir. Yeterli hidrasyon sağlanmalı, böbrek fonksiyonu ve serum kalsiyum seviyesi izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Bifosfonatlar, klodronat

ATC kodu: M05BA02

Klodronat, bifosfonat olarak tanımlanan kimyasal bir maddedir ve doğal pirofosfat analogudur. Bifosfonatların, kemik gibi mineral içeren dokulara karşı güçlü bir afinitesi vardır. İn vitro koşullarda, kalsiyum fosfatın çökmesine engel olur, hidroksiapatit haline geçmesini bloke eder, hidroksi apatit kristallerinin büyük kristaller halinde agregasyonunu geciktirir ve bu kristallerin çözünmesini yavaşlatır.

Ancak, klodronatın en önemli etki şekli osteoklastik kemik rezorpsiyonu üzerindeki inhibitör etkisidir. Klodronat değişik nedenlerle oluşan kemik rezorpsiyonunu engeller.

Farmakolojik dozlarda klodronat kemiğin zayıflamasını önler. Östrojen yetmezliğini de içeren osteoporozun farklı tipleri üzerinde, klodronatın farmakolojik etkinliği prelinik çalışmalarda gösterilmiştir. Klodronatın mineralizasyon veya kemik kalitesini belirleyen diğer unsurlar üzerine olumsuz etki göstermeksizin, doza bağlı olarak kemik rezorpsiyonunu inhibe edici etkisi gösterilmiştir. Deneysel renal osteodistrofide de kemik rezorpsiyonu klodronat ile önlenmiştir.

Klodronatın insanlarda kemik rezorpsiyonunu önleyici etkisi, histolojik, kinetik ve biyokimyasal çalışmalar ile gösterilmiştir. Ancak kemik rezorpsiyonunun önlenmesindeki gerçek mekanizmalar kısmen bilinmektedir. Klodronat osteoklastların aktivitesini baskılar ve serum kalsiyum konsantrasyonu ile üriner kalsiyum ve hidroksiprolin sekresyonunu azaltır. Klodronat, pre- ve postmenopozlu kadınlarda kalça ve bel omurlarında meme kanseri ile ilişkili kemik kaybını önler. Klodronatın insanlarda kemik rezorpsiyonunu önleyici dozlarda tek başına kullanılması durumunda kemik mineralizasyonu üzerine etkisi gözlenmemiş olup; meme kanserli ve multiple myelomalı hastalarda kırık riskinde bir azalma gözlenmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Diğer bifosfonatlar gibi klodronatın gastrointestinal absorpsiyonu ~~düşüktür~~ azdır (yaklaşık % 2). Klodronatın absorpsiyonu hızlıdır, tek oral dozundan sonra 30 dakika içinde pik serum konsantrasyonuna ulaşır.

Klodronatın kalsiyum ve diğer çift değerlikli katyonlara karşı güçlü afinitesi nedeniyle, yemeklerle veya çift değerlikli katyonları içeren ilaçlarla birlikte alınması durumunda yok denecek kadar az absorbe edilir. Ayrıca, Klodronatın gastrointestinal absorpsiyonunda büyük ölçüde bireyler arası ve bireye özgü farklılıklar vardır. Klodronatın absorpsiyonundaki bireysel farklılıklara rağmen, uzun dönemli tedavide klodronat etkisi sabit kalır.

Dağılım:

Klodronatın plazma proteinlerine bağlanması azdır, ortalama dağılım hacmi 20-50 L' dir.

Biyotransformasyon:

Klodronatın metabolize olduğuna dair bir bulgu bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Serumdan klodronatın eliminasyonu, belirgin iki faz şeklindedir: yaklaşık 2 saat süren yarılanma ömrü ile karakterize olan dağılım fazı ve klodronatın kemiğe kuvvetle bağlanması nedeniyle oldukça yavaş olan ikinci eliminasyon fazı. Klodronat, çoğunlukla böbreklerden itrah olur. Absorbe edilen klodronatın yaklaşık % 80'i bir kaç gün sonra idrarda görülür. Kemiğe bağlanan miktar (absorbe edilen miktarın yaklaşık % 20'si) daha yavaş atılır ve renal klerens plazma klerensinin yaklaşık % 75' idir.

• **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Klodronat kemiği etkilediği için , klodronatın plazma konsantrasyonu veya kan konsantrasyonu ile terapötik aktivitesi veya istenmeyen ilaç reaksiyonları arasında açık bir ilişki yoktur. Renal klerensi azaltan böbrek yetmezliği dışında klodronatın farmakokinetik profili yaş, ilaç metabolizması veya diğer patolojik şartlarla ilgili bilinen herhangi bir faktörden etkilenmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

- Akut toksisite

Fare ve sıçanlarda tek doz ile yapılan çalışmalarda bulunan LD₅₀ değerleri şöyledir:

Oral uygulama	İntravenöz Uygulama
> 3600 mg/kg (fare) 2200 mg/kg (sıçan)	160 mg/kg (fare) 120 mg/kg (sıçan)

Fare ve sıçanlarda, akut toksisitenin klinik işaretleri motor aktivitede azalma, konvulsiyon, bilinç kaybı ve dispnedir. Küçük domuzlara 240mg/ kg 'lık intravenöz doz verildiğinde iki veya üç infüzyondan sonra toksik etki oluşturur.

- Sistemik tolerans

Sıçan ve küçük domuzlarda 2 haftadan 12 aya kadar, tekrarlayan dozlarda toksisite çalışmaları yapılmıştır. Bütün bu çalışmalarda, birkaç tane ölüm bildirilmiştir. 1-7 günden sonra 140 ve 160 mg/kg günlük dozlardaki intravenöz uygulama sıçanlarda öldürücüdür. Küçük domuzlarda intravenöz günlük 80 mg/kg uygulaması 7-13 gün sonra, ölümden önce kusmaya ve genel halsizliğe neden olmuştur. Sıçanlarda 100-480 mg/kg'lık günlük oral dozlarda ve küçük domuzlarda 800 mg/kg'lık günlük oral dozlarda ilaca bağlı ölüm görülmemiştir.

Toksisite çalışmalarında, klodronatın etkisi aşağıdaki organlarda gözlenmiştir: kemik (klodronatın farmakolojik etkisine bağlı sklerozis), gastrointestinal sistem (irritasyon), kan (lenfopeni, hemostaz üzerine etki), böbrekler (tubullerde genişleme, proteinüri) ve karaciğer (karaciğer enzimlerinin yükselmesi).

- Üreme toksisitesi

Hayvan çalışmalarında, klodronat fetal hasara neden olmamış fakat yüksek dozlar erkek fertilitasını azaltmıştır. Yeni doğan sıçanlara 1 ay boyunca subkutan klodronat uygulamasından sonra klodronatın farmakolojik etkilerine bağlı olarak ortaya çıkan osteopetrozise benzeyen iskelet değişiklikleri görülmüştür.

- Genotoksik potansiyel, tümör oluşturma potansiyeli

Klodronat genotoksik etkiye sahip değildir. Sıçan ve farelerdeki çalışmalarda klodronat hiçbir karsinojenik etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Talk
Kalsiyum stearat
Kolloidal anhidr silika

Kabuk:

Sert jelatin kapsülü
Titanyum dioksit (E171)
Kırmızı demir oksit (E172)
Sarı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Plastik (LDPE) kapaklı, plastik (HDPE) şişede 100 kapsül.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Er-Kim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Gaziumurpaşa sok. Bimar Plaza No: 38 D: 4

Balmumcu 34349 Beşiktaş - İSTANBUL

Tel: (0212) 275 39 69

Faks: (0212) 211 29 77

8. RUHSAT NUMARASI

93/14

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.08.1993

Ruhsat yenileme tarihi: 28.08.2008

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ