

CHARAKTERYSTYKA ŚRODKA FARMACEUTYCZNEGO

1. NAZWA HANDLOWA ŚRODKA FARMACEUTYCZNEGO

SINDRONAT, 400 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Kapsułka zawiera 400 mg Dinatrii clodronas (bezwodnego klodronianu sodu) w postaci czterowodnego klodronianu sodowego 500 mg.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda do podawania doustnego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Hiperkalcemia lub osteoliza w przebiegu nowotworów.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka początkowa wynosi 1 600 mg na dobę, podawana w jednej lub w dwóch dawkach podzielonych. W razie konieczności dawka może być zwiększona maksymalnie do 3 200 mg na dobę. Jeśli preparat jest stosowany w jednej dawce dobowej, zaleca się przyjmować preparat rano, na czczo, popijając szklanką wody. Należy powstrzymać się od jedzenia i picia przez dwie godziny. Klodronianu nie należy przyjmować z mlekiem, pokarmami oraz lekami zawierającymi wapń i inne dwuwartościowe jony, ponieważ zaburzają jego wchłanianie. Jeśli preparat przyjmowany jest w dwóch dawkach podzielonych, należy go przyjmować między posiłkami, najlepiej dwie godziny przed lub po posiłku.

Dawkowanie u dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek:

- ◆ Hiperkalcemia w chorobie nowotworowej.

Dawkę początkową ustala się indywidualnie w zakresie 2400 – 3200 mg/dobę. W zależności od reakcji na leczenie dawkę można stopniowo zmniejszyć. Po osiągnięciu prawidłowego stężenia wapnia – do 1600 mg/dobę.

- ◆ Osteoliza w przebiegu nowotworów.

Zalecana dawka początkowa wynosi 1600 mg/dobę. W razie konieczności można ją zwiększyć, ale nie należy stosować dawki większej niż 3200 mg/dobę.

Niewydolność nerek: klodronian jest wydalany głównie przez nerki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu u chorych z zaburzeniami czynności nerek. Nie należy stosować długotrwale dawki dobowej większej niż 1 600 mg. U pacjentów z klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min klodronian jest przeciwwskazany. Jeśli klirens kreatyniny jest między 10 ml/min a 30 ml/min dawkę należy zmniejszyć do połowy dawki zalecanej u dorosłych – 800 mg na dobę.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na bisfosfoniany lub jakiegokolwiek inny składnik preparatu. Współistniejące leczenie innymi bisfosfonianami. Krańcowa niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min). Ciąża i karmienie piersią.

4.4. Ostrzeżenia specjalne i zalecane środki ostrożności

Klodronian jest wydalany głównie przez nerki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (Patrz: Dawkowanie i sposób podawania). W czasie leczenia należy kontrolować czynność nerek badając klirens kreatyniny, należy również okresowo sprawdzać stężenie wapnia w surowicy krwi.

4.5. Oddziaływanie z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie należy stosować jednocześnie klodronianu z innymi bifosfonianami.

Istnieją doniesienia o szkodliwym wpływie na nerki podczas jednoczesnego stosowania klodronianu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Szczególną ostrożność należy zachować podczas równoczesnego stosowania klodronianu i antybiotyków z grupy aminoglikozydów – ryzyko powstania hipokalcemii zwiększa się.

Klodronian źle rozpuszcza się w obecności jonów dwuwartościowych. Przyjmowanie preparatu równocześnie z pokarmami lub lekami zawierającymi jony dwuwartościowe, np. leki zobojętniające kwas żołądkowy lub preparaty żelaza, powoduje znaczne zmniejszenie biodostępności klodronianu.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża:

Badania prowadzone u zwierząt potwierdziły, że klodronian przenika przez barierę łożyskową. Nie prowadzono badań u kobiet w ciąży, w związku z powyższym nie wiadomo czy klodronian może spowodować uszkodzenia płodu lub wpływać na płodność u ludzi. Preparatu nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Laktacja:

Nie wiadomo czy klodronian wydziela się z mlekiem u kobiet karmiących. Nie należy stosować preparatu w okresie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn

Nie stwierdzono wpływu klodronianu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Skóra: były opisywane pojedyncze przypadki reakcji skórnych: świąd, pokrzywka, zapalenie złuszczone skóry.

Przewód pokarmowy: nudności, wymioty i biegunki występują u około 10% pacjentów, są słabo nasilone i występują tylko u pacjentów przyjmujących duże dawki preparatu.

Zaburzenia metaboliczne: podawanie klodronianu może powodować zwiększenie stężenia hormonów przytarczyc, zwiększenie aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego, aminotransferaz lub fosfatazy alkalicznej w surowicy. Zmiany są zwykle przemijające.

Hipokalcemia jest zwykle bezobjawowa.

Układ oddechowy: opisywano zaburzenia czynności układu oddechowego (skurcz oskrzeli) u pacjentów z astmą aspirynową.

Układ moczowo-płciowy: opisywano przemijający białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu i zaburzenia czynności nerek.

4.9. Przedawkowanie

Nie są znane doniesienia o przedawkowaniu klodronianu. Nie jest znane antidotum specyficzne dla klodronianu. W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie objawowe. Należy zapewnić właściwe nawodnienie, kontrolować czynność nerek oraz stężenie wapnia w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

6. 5.1. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKODYNAMICZNE

Kod ATC: M05B A02

Klodronian należy do grupy bisfosfonianów i jest analogiem naturalnych pirofosforanów.

Bisfosfoniany mają silne powinowactwo do tkanek zmineralizowanych takich jak kości. *In vitro*, hamują precypitację fosforanu wapnia, blokując jego przemianę do hydroksyapatytu, hamują łącznie się kryształów apatytów w większe kompleksy i spowalniają ich rozpuszczanie.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Najważniejszym mechanizmem działania kłodronianu jest hamujący wpływ na resorpcję i rozpad kości. Jest kilka mechanizmów hamowania resorpcji kości przez kłodronian. U rosnących szczurów, działanie hamujące resorpcję kości po podaniu dużych dawek kłodronianu powoduje wydłużenie metafazy podziału komórkowego w kościach długich. U szczurów z usuniętymi jajnikami resorpcja kości hamowana jest małą dawką, 3 mg/kg podawaną podskórnie raz w tygodniu. W dawkach farmakologicznych kłodronian zapobiega osłabieniu wytrzymałości kości i nie wpływa na ich mineralizację. Kłodronian hamuje również resorpcję kości w eksperymentalnej osteodystrofii nerkowej.

Właściwości hamowania resorpcji kości u ludzi zostały potwierdzone badaniami histologicznymi, kinetycznymi i biochemicznymi. Dokładny mechanizm hamowania resorpcji kości nie jest do końca poznany. Kłodronian hamuje aktywność osteoklastów, zmniejsza stężenie wapnia w surowicy, wydzielanie z moczem wapnia i hydroksyproliny. Podczas stosowania kłodronianu w dawce hamującej resorpcję kości nie obserwowano zaburzeń prawidłowej mineralizacji kości.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie kłodronianu z żołądka i jelit, tak jak i innych bisfosfonianów, jest małe, wynosi około 2% i nie jest zależne od podanej dawki. Wchłanianie jest szybkie, maksymalne stężenie w surowicy po podaniu pojedynczej dawki osiągane jest po 30 minutach. Ze względu na silne powinowactwo do wapnia i innych dwuwartościowych kationów wchłanianie w obecności pokarmu i leków zawierających kationy dwuwartościowe jest znacznie upośledzone. Dodatkowo, potwierdzono znaczne indywidualne różnice we wchłanianiu kłodronianu z przewodu pokarmowego.

Wiązanie kłodronianu z białkami osocza wynosi ok. 30%. Średnia objętość dystrybucji wynosi 20 l. Eliminacja kłodronianu z surowicy charakteryzuje się dwoma wyraźnie odgraniczonymi fazami: faza dystrybucji z okresem półtrwania ok. 2 godzin, i faza eliminacji, która jest bardzo wolna ze względu na silne powinowactwo kłodronianu do kości. Kłodronian jest wydalany głównie przez nerki. Około 80% wchłoniętego kłodronianu znajduje się w moczu przez kilka dni.

Substancja wbudowana w kości (około 20% zaabsorbowanej dawki) jest bardzo powoli eliminowana. Szybkość eliminacji zależy od szybkości procesu odbudowy kości. Całkowity klirens systemowy wynosi około 110 ml/min, klirens nerkowy stanowi 75% klirensu osoczowego.

Nie wykryto metabolitów kłodronianu. Ze względu na wpływ preparatu na kości, niejasna jest zależność pomiędzy stężeniem kłodronianu w surowicy lub we krwi, a skutecznością i bezpieczeństwem stosowania. Podanie dużej dawki dożylnie w leczeniu hiperkalcemii w przebiegu nowotworu wydaje się być bardziej skuteczne. Oprócz niewydolności nerek, która zmniejsza klirens

nerkowy kłodronianu, nie są znane inne czynniki, takie jak wiek, metabolizm leków lub patologie kliniczne, mają wpływ na farmakokinetykę preparatu.

5.3. Przedkliniczna ocena bezpieczeństwa

Badania doświadczalne prowadzone u myszy i szczurów z podawaniem pojedynczej dawki pozwoliły na określenie następujących wartości DL₅₀:

DL ₅₀ (mg/kg)	Myszy		Szczury	
	Samce	Samice	Samce	Samice
Podanie doustne	>2000	>2000	1635	1798
Podanie dożylnie	238	236	65	-

U myszy i szczurów kliniczne objawy ostrego zatrucia były wyrażone zmniejszoną ruchliwością, drgawkami, utratą przytomności i bezdechem. U świnek morskich dożylnie podanie 300 mg/kg było toksyczne po dwóch, trzech dawkach prawdopodobnie w przebiegu hipokalcemii. Badania toksykologiczne z podawaniem dawek powtarzanych prowadzono u świnek morskich i szczurów od 2 tygodni do 12 miesięcy. W tych badaniach zanotowano kilka zgonów. Dożylnie podanie prowadziło do zgonu u szczurów po dawce dobowej 175 mg/kg i 200 mg/kg po 1-7 dniach. U świnek, dożylna dobową dawką 200 mg/kg przed zgonem powodowała wymioty i ogólne osłabienie. Nie stwierdzono zgonów świnek w badaniach po podawaniu doustnym dawki od 100 – 450 mg/kg. Badano wpływ kłodronianu na następujące narządy (obserwowane zmiany opisano w nawiasach): kości (stwardnienie odpowiednie do farmakologicznego działania kłodronianu), przewód pokarmowy (podrażnienie), krew (limfopenia, zaburzenia krzepnięcia krwi), nerki (białkomocz, poszerzenie cewek nerkowych) i wątroba (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych). W badaniach na zwierzętach kłodronian nie wykazywał działania uszkodzającego płód, ale duże dawki zmniejszały płodność samic. Preparat nie ma działania genotoksycznego; w badaniach na szczurach i myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Skład leku i wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna, dwupalmitynostearynian glicerolu, koloidalny dwutlenek krzemu, dwutlenek tytanu, indygotyna, tlenek żelaza żółty, żelatyna.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

6.2. Niezgodności

Nie znane

6.3. Okres trwałości

24 miesiące.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze od 15°C do 25°C, chronić od światła.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

- a) kapsułki z twardej żelatyny rozmiar 1 pakowane w butelkę ze szkła zamkniętą szczelnym, polipropylenowym korkiem. Opakowanie zewnętrzne - pudełko kartonowe. 100 kapsulek w opakowaniu.
- b) blister - 10 kapsulek w blistrze; 3 blistry w pudełku kartonowym.

6.6. Instrukcja dotycząca sposobu użycia leku

Brak specjalnych zaleceń.

7. Wytwórca:

S.C. SINDAN S.R.L., 11 ION Mihalache BLVD., 78168 Bucharest 1, Rumunia

8. Świad. Rej. MZ. Nr: 9535

9. Data pierwszego wpisu do rejestru:

10. Data zatwierdzenia tekstu charakterystyki środka farmaceutycznego: lipiec 2002

MINISTERSTWO ZDROWIA
Z A T W I E R D Z A
dn.20.08.2002r

GŁÓWNY SPECJALISTA
ds. Rejestracji
Zdzisława Bruner-Woźniacka