

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**БОНЕФОС 60 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор**  
 Динатриев клодронат  
**BONEFOS 60 mg/ml concentrate for solution for infusion**  
 Disodium clodronate

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 60 mg динатриев клодронат. Една ампула от 5 ml съдържа 300 mg динатриев клодронат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Концентрат за инфузионен разтвор: бистър и безцветен разтвор.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания**

Лечение на хиперкалциемия, дължаща се на злокачествено заболяване.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Трябва да се осигури адекватно хидратиране и да се наблюдават бъбречната функция и серумните нива на калций преди и по време на лечението.

Продължителността от време, през което калциевите нива се поддържат в рамките на приемливи стойности след инфузия с Бонефос варира значително при отделните пациенти. Инфузията може да се повтори, ако е необходимо да се контролират нивата на калций или алтернативно, може да бъде подходящо лечение с Бонефос таблетки или капсули.

Няма информация за съвместимостта на Бонефос концентрат с други медикаменти или инжекционни разтвори, прилагани интравенозно. Поради това Бонефос концентрат трябва да се прилага само разтворен и по начина описан по-долу.

***Пациенти с нормална бъбречна функция:***

**Еднократна доза:** 1500 mg Бонефос концентрат може да се приложи като еднократна интравенозна доза, разрежена в 500 ml физиологичен разтвор (натриев хлорид 9 mg/ml) или 5% глюкоза (50 mg/ml) разтвор с продължителност на инфузията четири часа. Разтвор на Рингер не трябва да се използва.

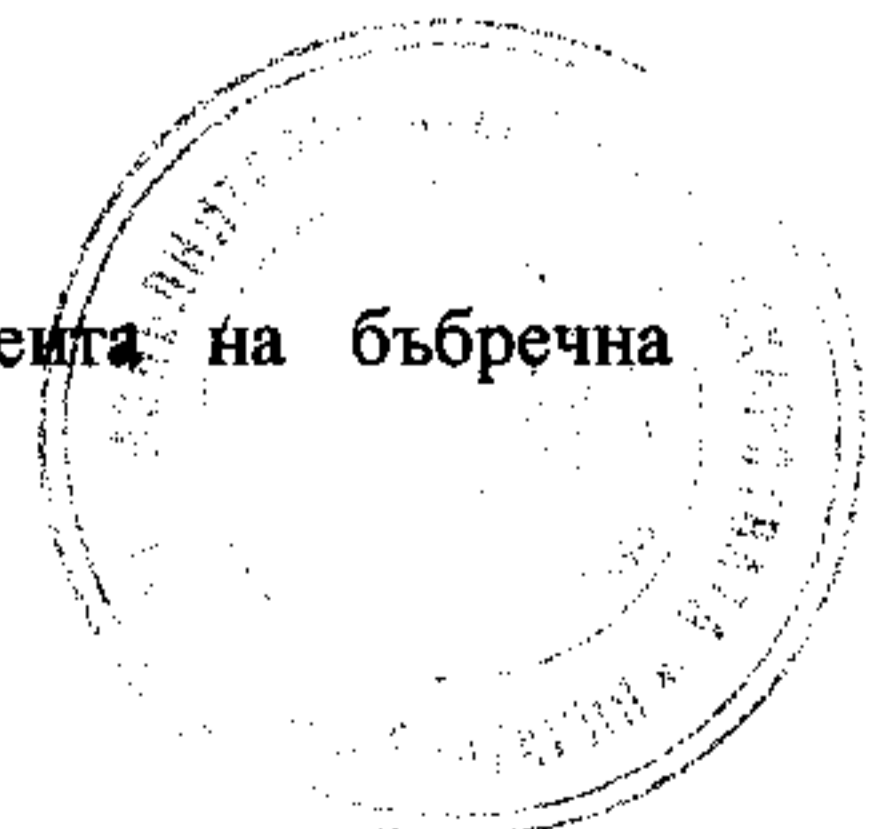
**Многократна доза:** 300 mg Бонефос концентрат се прилага венозно за период не по-малко от 2 часа в последователни дни, разрежен в 500 ml физиологичен разтвор (натриев хлорид 9 mg/ml) или 5% глюкоза (50 mg/ml) разтвор. Разтвор на Рингер не трябва да се използва. Нормална концентрация на калций в кръвта (нормокалциемия) обикновено се постига за пет дни. Ако е необходимо, ежедневното лечение може да се продължи с до максимум 7 дни.

***Пациенти с увредена бъбречна функция:***

Дозата Бонефос концентрат трябва да бъде намалена съответно на степента на бъбречна недостатъчност, както следва:

Креатининов клирънс 50-80 ml/min: 25% намаление на дозата;

Креатининов клирънс 12-50 ml/min: 25-50% намаление на дозата;



Креатининов клирънс по-нисък от 12 ml/min: 50% намаление на дозата.

Препоръчителната доза при пациенти на хемодиализа е 300 mg Бонефос концентрат, инфузиран преди диализата, и 150 mg в дните, когато пациентът не е на диализа. Схемата на лечение трябва да се ограничи в рамките на 5 дни. Перитонеалната диализа слабо отстранява клодронат от кръвообращението.

Не се препоръчва употребата на Бонефос при деца поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Няма специални препоръки за дозиране при индивиди в напреднала възраст. По време на клинични изпитвания не се наблюдават нежелани реакции, специфични за възрастовата група над 65 години.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към бифосфонати. Едновременно лечение с други бифосфонати.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

По време на лечението с клодронат трябва да се приема достатъчно количество течности (като вода). Това е особено важно, когато се прилагат интравенозни инфузии и при пациенти с хиперкалциемия или бъбречна недостатъчност.

Клодронат трябва да се прилага предпазливо при пациенти с бъбречна недостатъчност (вж точка 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 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Бонефос не трябва да се използва едновременно с други бифосфонати.

Използването на Бонефос с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), особено диклофенак, може да повиши риска от бъбречна дисфункция.

Бонефос трябва да се използва внимателно при приемане на аминогликозидни антибиотици поради повишения риск от понижено ниво на калций в кръвта (хипокалциемия).

Използването на Бонефос заедно с естрамустин фосфат (лечение за карцином на простатата) може да увеличи количеството на естрамустин фосфат в кръвта с не повече от 80%.

Бонефос концентрат не трябва да се прилага интравенозно с разтвори, съдържащи двувалентни катиони (например разтвор на Рингер).

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### **Бременност**

Бонефос не се препоръчва при бременни жени. Клодронат преминава през плацентата при животни, но не е известно дали преминава в плода при хора, или дали може да увреди плода, или може да засегне репродукцията при хора.

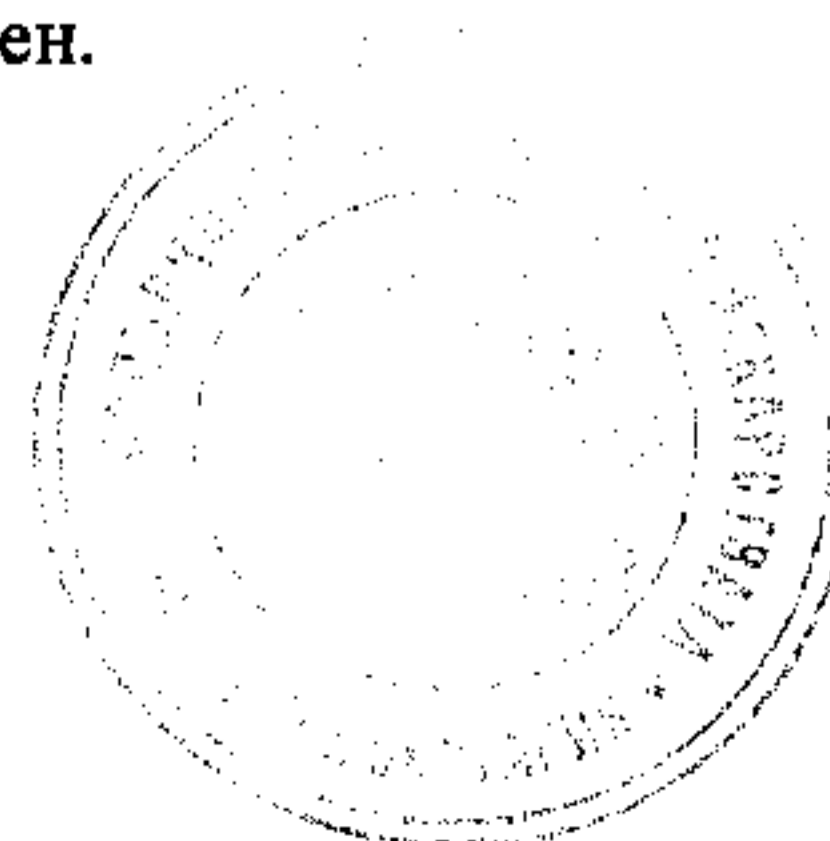
##### **Кърмене**

Не е известно дали клодронат се екскретира в кърмата при хора. Кърменето при лечение с Бонефос не се препоръчва.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Ефектът на Бонефос върху способността за шофиране и работа с машини не е известен.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**



Най-честата нежелана реакция е диарията, която обикновено е лека и се среща по-често при високи дози.

Следните нежелани реакции могат да бъдат наблюдавани при перорална или интравенозна терапия, макар че честотата им може да бъде различна.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

#### **Чести ( $\geq 1/100$ до $<1/10$ )**

- ниски нива на калций в кръвта (без проява на симптоми)
- диария, неприятно усещане (гадене), повръщане (всички обикновено леки)
- повишени трансаминази (в рамките на нормата)

#### **Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$ )**

- ниски нива на калций в кръвта (симптоматично)
- повишени серумни стойности на паратироидния хормон, свързан с понижения серумен калций
- повишена серумна алкална фосфатаза (при пациенти с метастатично заболяване, това може да е резултат на чернодробно или костно заболяване).
- повишени трансаминази повече от два пъти над нормата без съпровождаща абнормна чернодробна функция
- кожна реакция (свръхчувствителност)

#### **Спонтанни съобщения след разрешаването за употреба на продукта:**

Има съобщения за нарушено дишане (дихателна функция) при пациенти с провокирана от аспирин астма и реакции на свръхчувствителност, проявени като дихателни смущения.

Има съобщения за увредена бъбречна функция (повишено количество белтък в урината (повишаване на серумния креатинин и протеинурия)) и тежко бъбречно увреждане, особено след бързо венозно инфузиране на високи дози клодронат.

Съобщава се за изолирани случаи на бъбречна недостатъчност, в редки случаи с фатален изход, особено при съпровождащо приложение на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), най-често диклофенак.

Съобщава се за изолирани случаи на костна некроза (остеонекроза) на челюстта, основно при пациенти, които са провеждали предхождащо лечение с аминок-бифосфонати като золедронат и памидронат.

Има съобщения за силни костни, ставни и/или мускулни болки при пациенти, приемали Бонефос. Началото на симптомите варира от дни до няколко месеца, след като е приет Бонефос. В същото време при контролирани клинични проучвания подобни наблюдения не могат да бъдат потвърдени.

## **4.9 Предозиране**

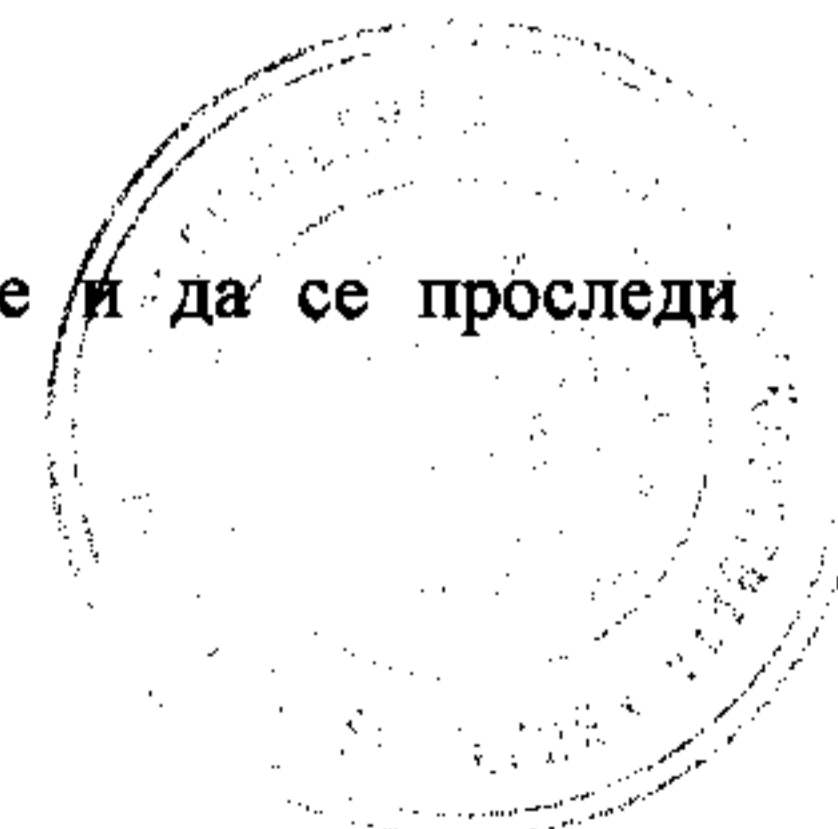
### **• Симптоми**

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 СВОЙСТВА**



## 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бифосфонати, АТС код: M05BA 02.

Клодронат 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 клодронат 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 клодронат 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. Клодронат инхибира също и резорбцията на костта при експериментална бъбречна остеоидистрофия.

Способността на клодронат 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. Клодронат подтиска активността на остеокластите, намалявайки серумната концентрация на калций и екскрецията на калций и хидроксипролин в урината. Когато се използва само клодронат 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 клодронат, подобно на другите бифосфонати е ниска, около 2%. Абсорбцията на клодронат е бърза – максималната серумна концентрация след единична перорална доза се достига за 30 минути. Поради силно изразения афинитет на клодронат към калций и други двувалентни катиони, абсорбцията е нищожна, когато се приема с храна или лекарства, съдържащи двувалентни катиони.

В едно проучване приема на клодронат 2 часа преди закуска е използван като сравнително лечение; разлика от 1 час или 30 минути намалява бионаличността на клодронат, но разликата не е статистически значима (сравнителна бионаличност 91% срещу 69% съответно).

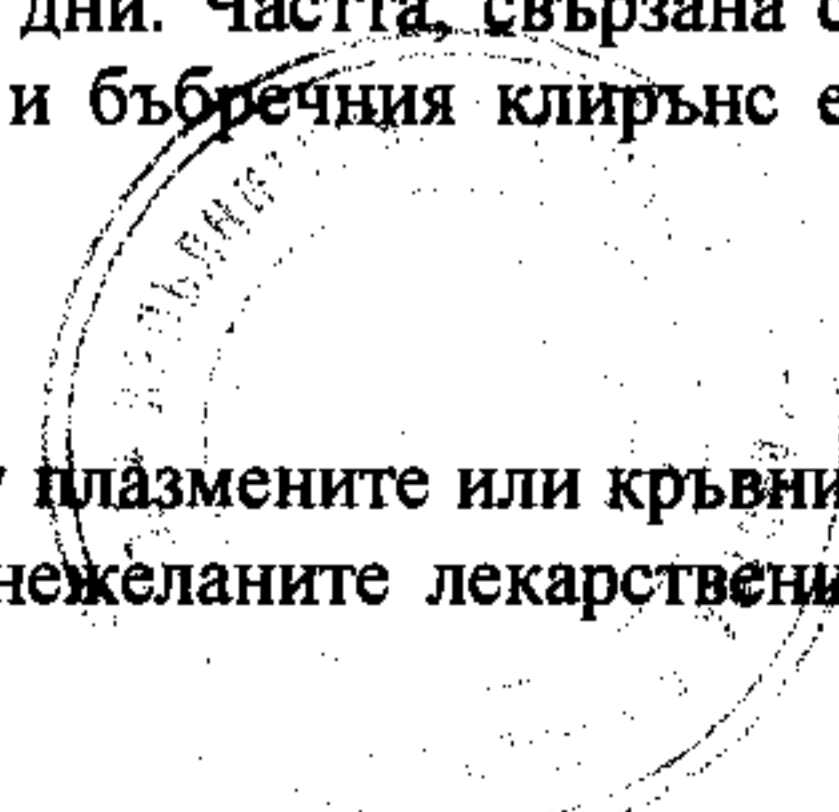
Съществуват големи индивидуални различия в стомашно-чревната абсорбция на клодронат. Независимо от тях, количеството клодронат в организма остава постоянно при продължително лечение.

### • Разпределение и елиминиране

Степента на свързване на клодронат с плазмените протеини е ниска и обемът на разпределение е 20-50 l. Елиминирането на клодронат 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. Клодронат се елиминира главно през бъбреците, около 80% от абсорбирания клодронат е 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 клодронат действа върху костта, не е установена ясна връзка между плазмените или кръвни концентрации на клодронат и терапевтичната му ефективност, както и с нежеланите лекарствени



реакции. Фармакокинетичният профил на клодронат 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 морски свинчета венозната доза от 240 mg/kg е токсична след 2 или 3 вливания.

- **Системна поносимост**

Проучвания върху токсичността при многократно приложение, продължаващо от 2 седмици до 12 месеца, са правени при плъхове и морски свинчета. От всички проучвания има няколко съобщения за летален изход. Интравенозното приложение е летално за плъхове при дневни дози от 140 и 160 mg/kg след 1-7 дни. При морските свинчета венозна дневна доза от 80 mg/kg след 7-13 дни причинява повръщане и обща слабост преди леталния изход. При орални дневни дози от 100-480 mg/kg при плъхове и 800 mg/kg при морски свинчета не се наблюдава свързана с изпитваното съединение смъртност.

При проучвания върху токсичността, ефект на клодронат е наблюдаван върху следните органи (наблюдаваните промени са дадени в скоби): кост (склероза свързана с фармакологичните ефекти на клодронат), стомашно-чревен тракт (дразнене), кръв (лимфопения, ефекти върху хемостазата), бъбреци (дилатирани тубули, протеинурия) и черен дроб (повишени серумни трансаминизи).

- **Репродуктивна токсичност**

При проучвания върху животни клодронат не уврежда плода, но големи дози понижават мъжката фертилност. След един месец подкожно приложение на клодронат при новородени плъхове се откриват промени в костите, наподобяващи остеопетроза, които са свързани с фармакологичните ефекти на клодронат.

- **Генотоксичен потенциал, туморогенност**

Клодронат не е показал генотоксичен потенциал; не са установени канцерогенни ефекти при изследванията на мишки и плъхове.

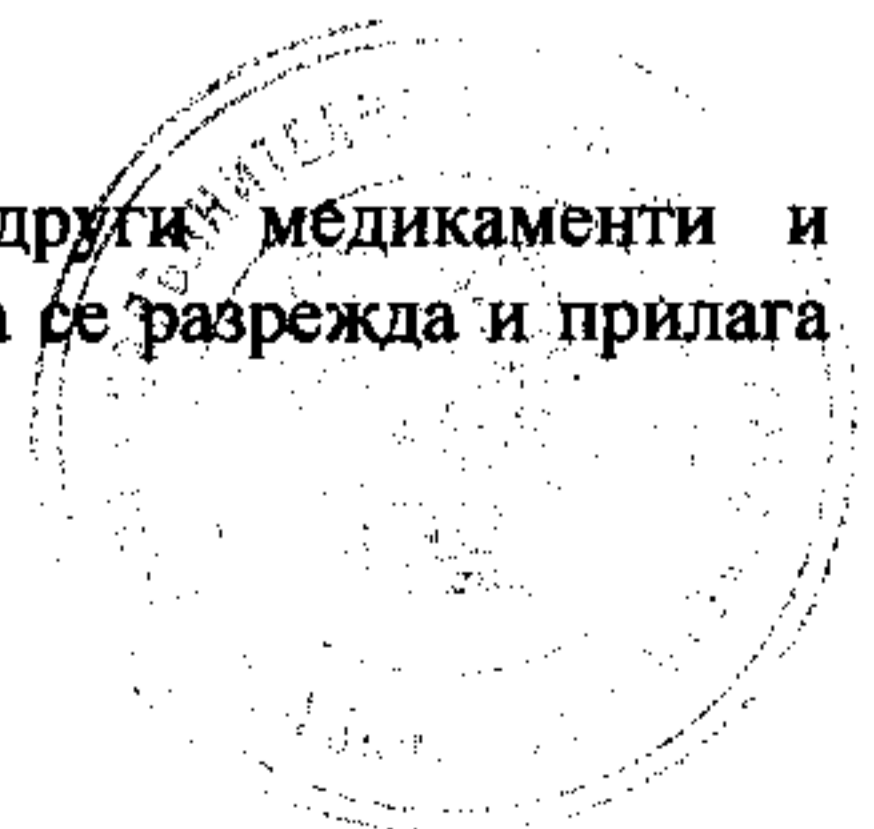
## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Помощни вещества: натриев хидроксид и вода за инжекции.

### 6.2 Несъвместимости

Съвместимостта на Бонефос концентрата за инфузионен разтвор с други медикаменти и инжекционни разтвори не е изследвана. Поради това концентратът трябва да се разрежда и прилага съгласно инструкциите, дадени в точка 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 трябвало 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 на съхранение**

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

Съхранявайте всички медикаменти според указанията на място, недостъпно за деца.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

### **6.5 Данни за опаковката**

Стъклени ампули 5 ml x 5, тип I. Бистър и безцветен разтвор.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Schering Pharma Oy  
Pansiontie 47,  
20210 Turku, Финландия

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

П-10611/30.03.2005  
9900415/30.03.2005

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване за употреба: 29 декември 1999

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 30 март 2005

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

27 май 2008

