

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SINDRONAT, 400 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kapsułka zawiera 400 mg kłodronianu sodu (*Dinatrii clodronas*) w postaci czterowodnego kłodronianu sodowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułki twarde, żelatynowe, dwuczęściowe, denko białe z czarnym nadrukiem „400 mg”, wieczko zielone z czarnym nadrukiem „SINDRONAT”. Wewnątrz kapsułki biały proszek, częściowo granulowany.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie hiperkalcemii w chorobach nowotworowych.
Leczenie osteolizy spowodowanej chorobą nowotworową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Kłodronian jest wydalany głównie przez nerki, dlatego w czasie leczenia kłodronianem należy zapewnić właściwą podaż płynów.

Stosowanie u dzieci

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego u dzieci.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania produktu leczniczego w tej grupie pacjentów. W badaniach klinicznych brali udział pacjenci powyżej 65 lat i nie odnotowano u nich zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych lub ich nasilenia.

Sposób podawania

Kapsułki produktu leczniczego SINDRONAT należy połykać w całości.

Zalecana dawka jednorazowa wynosi 1600 mg na dobę. W przypadku stosowania większych dawek, część dawki większą niż 1600 mg należy przyjąć oddzielnie (druga dawka), tak jak podano poniżej. Jednorazową dawkę dobową oraz pierwszą dawkę (w przypadku dawki podzielonej) należy przyjąć na czczo, popijając szklanką wody. Nie należy nic jeść ani pić (oprócz zwykłej wody), jak również nie należy przyjmować innych leków doustnych przez godzinę po przyjęciu produktu leczniczego.

W przypadku stosowania produktu leczniczego w dawkach podzielonych – dwa razy na dobę, pierwszą dawkę należy przyjąć według zaleceń podanych powyżej. Drugą dawkę należy przyjąć pomiędzy posiłkami, co najmniej dwie godziny przed jedzeniem, piciem (oprócz zwykłej wody) oraz zażywaniem innych leków doustnych.

Nie należy przyjmować kłodronianu z mlekiem, posiłkami i lekami zawierającymi wapń lub inne kationy dwuwartościowe, gdyż zaburzają one wchłanianie kłodronianu.

Dawkowanie u dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek:

♦ Leczenie hiperkalcemii w chorobie nowotworowej.

Najwyższa dawka początkowa w leczeniu doustnym wynosi 2400 mg lub 3200 mg na dobę i w zależności od indywidualnej reakcji na leczenie dawkę można stopniowo zmniejszyć do 1600 mg na dobę, po osiągnięciu prawidłowego stężenia wapnia.

♦ Leczenie osteolizy spowodowanej chorobą nowotworową.

W leczeniu doustnym zwiększonej resorpcji kostnej bez hiperkalcemii, dawkowanie ustala się indywidualnie.

Zalecana dawka początkowa wynosi 1600 mg na dobę. W razie klinicznej konieczności, dawkę można zwiększyć, ale nie zaleca się stosowania dawki większej niż 3200 mg na dobę.

Pacjenci z niewydolnością nerek:

Kłodronian jest wydalany głównie przez nerki. Dlatego też, SINDRONAT należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z niewydolnością nerek; nie należy stosować długotrwale dawki większej niż 1600 mg na dobę.

Zalecane jest następujące zmniejszenie dawkowania:

Stopień niewydolności nerek	Klirens kreatyniny, ml/min	Dawka
Lekka	50 do 80 ml/min	1600 mg na dobę (nie zaleca się zmniejszania dawki)
Umiarkowana	30 do 50 ml/min	1200 mg na dobę
Ciężka*	<30 ml/min	800 mg na dobę

* Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dla doustnego podawania kłodronianu u pacjentów z niewydolnością nerek i klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min. W takich sytuacjach należy unikać stosowania produktu leczniczego, z wyjątkiem krótkotrwałego podawania w przypadku występowania niewydolności nerek w postaci wyłącznie funkcjonalnej spowodowanej podwyższonym stężeniem wapnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Współistniejące leczenie innymi bisfosfonianami.

Krańcowa niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min).

Nie należy stosować u dzieci, kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania kłodronianu należy przyjmować odpowiednią ilość płynów. Jest to szczególnie istotne, jeśli kłodronian jest stosowany dożylnie oraz u pacjentów z hiperkalcemią lub niewydolnością nerek.

Przed rozpoczęciem leczenia oraz podczas leczenia należy monitorować czynność nerek z oznaczeniem kreatyniny, wapnia i fosforanów w surowicy.

W badaniach klinicznych występowały bezobjawowe, odwracalne zwiększenia aktywności transaminaz bez zmian w innych badaniach czynności wątroby. Zaleca się monitorowanie aktywności transaminaz w surowicy (patrz także punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność, stosując kłodronian u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Wśród pacjentów z rozpoznany rakiem, leczonych według schematu złożonego z podawanych jednocześnie doustnych i dożylnych bisfosfonianów, zgłaszano przypadki martwicy kości żuchwy, zwykle związanej z ekstrakcją zęba lub miejscowym zakażeniem (włącznie z zapaleniem kości i szpiku kostnego). Wielu z tych pacjentów otrzymywało również leczenie chemioterapeutyczne i kortykosteroidy.

Przed wdrożeniem leczenia bisfosfonianami u chorych ze współistniejącymi czynnikami ryzyka (np. rak, chemioterapia, stosowanie kortykosteroidów, nieprawidłowa higiena jamy ustnej) należy rozważyć wykonanie profilaktycznych zabiegów dentystycznych, a w trakcie terapii z użyciem bisfosfonianów należy unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.

Wykonywanie chirurgicznych zabiegów stomatologicznych u pacjentów z martwicą kości żuchwy powstałą w trakcie terapii bisfosfonianami, może prowadzić do zaostrzenia tej jednostki chorobowej. Nie wiadomo, czy odstawienie bisfosfonianów zmniejsza ryzyko martwicy kości żuchwy u pacjentów wymagających wykonania zabiegów dentystycznych.

Ocena kliniczna dokonana przez lekarza powinna być podstawą do ustalenia planu leczenia u każdego pacjenta w oparciu o indywidualną ocenę korzyści/ryzyka.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkłętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod kłętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie kłodronianu z innymi bisfosfonianami jest przeciwwskazane.

Istnieją doniesienia o szkodliwym wpływie na nerki podczas jednoczesnego stosowania kłodronianu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), najczęściej diklofenaku.

Szczególną ostrożność należy zachować podczas równoczesnego stosowania kłodronianu i antybiotyków z grupy aminoglikozydów, ponieważ zwiększa to ryzyko powstania hipokalcemii.

Odnotowano zwiększenie stężenia fosforanu estramustyny w osoczu maksymalnie o 80% podczas jednoczesnego przyjmowania kłodronianu z fosforanem estramustyny.

Kłodronian źle rozpuszcza się w obecności jonów dwuwartościowych. Nie należy przyjmować produktu leczniczego równocześnie z pokarmami lub lekami zawierającymi jony dwuwartościowe (np. leki zobojętniające kwas żołądkowy lub preparaty żelaza).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność:

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach, kłodronian nie powodował uszkodzenia płodu, ale wysokie dawki powodowały zmniejszenie płodności u osobników płci męskiej.

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu kłodronianu na płodność u ludzi. Stosowanie kłodronianu podczas ciąży i karmienia piersią, patrz poniżej.

Ciąża:

Chociaż badania prowadzone u zwierząt potwierdziły, że kłodronian przenika przez barierę łożyskową nadal nie wiadomo, czy produkt leczniczy przenika do krążenia płodowego u ludzi. Co więcej nie wiadomo również, czy kłodronian może powodować uszkodzenie płodu i czy wpływa na płodność u ludzi. Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania kłodronianu u kobiet w ciąży. Nie zaleca się stosowania kłodronianu u kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kłodronian jest wydzielany do mleka kobiet karmiących piersią. Nie można wykluczyć ryzyka dla niemowląt karmionych piersią. Podczas leczenia kłodronianem należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie jest znany wpływ kłodronianu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym jest biegunka, zwykle o niewielkim nasileniu, występująca zazwyczaj po zastosowaniu dużych dawek produktu leczniczego.

Wymienione działania niepożądane mogą wystąpić zarówno podczas leczenia doustnego jak i dożylnego, jedynie częstość działań niepożądanych może się różnić.

Układ /Narząd	Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bezobjawowa hipokalcemia	Objawowa hipokalcemia. Zwiększone stężenie hormonu przytarczyc w krwi związane ze zmniejszonym stężeniem wapnia we krwi. Zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej w krwi *.
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka ** Nudności ** Wymioty **	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz - zwykle w zakresie wartości prawidłowych.	Zwiększenie aktywności aminotransferaz dwukrotnie powyżej normy bez

		współistniejących zaburzeń czynności wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Reakcja nadwrażliwości przebiegająca, jako reakcja skórna.

* u pacjentów z chorobą przerzutową, może również wynikać z przerzutów do wątroby i kości

** zwykle łagodnie

Do opisanego każdego działania i jego objawów oraz towarzyszących chorób użyto odpowiedniej nomenklatury, zgodnie ze słownikiem terminologii medycznej MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Działania niepożądane, które opisano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Zaburzenia parametrów oddechowych u pacjentów z astmą aspirynową, reakcje nadwrażliwości przebiegające jako zaburzenia oddychania.

- Zaburzenie nerek i dróg moczowych:

Zaburzenie czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu i białkomocz). Zgłaszano pojedyncze przypadki niewydolności nerek prowadzące do zgonu, zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, najczęściej diklofenaku.

- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Zgłaszano pojedyncze przypadki martwicy kości żuchwy, głównie u pacjentów wcześniej leczonych aminobisfosfonianami, takimi jak zoledronian i pamidronian (patrz punkt. 4.4.).

U pacjentów przyjmujących kłodronian występowały silne bóle kości, stawów i (lub) mięśni.

Zgłoszenia te nie były częste, a w badaniach randomizowanych, kontrolowanych placebo bez widocznych znacznych różnic między pacjentami, którym podawano placebo a pacjentami leczonymi kłodronianem. Różnorodne objawy ujawniały się od kilku dni do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia kłodronianem.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano następujące działania (rzadko): nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów).

4.9 Przedawkowanie

Hipokalcemia może wystąpić po 2 lub 3 dniach od przedawkowania.

- Leczenie

Należy zastosować leczenie objawowe. Należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta oraz kontrolować czynność nerek i stężenie wapnia we krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Leki stosowane w chorobach układu kostnego; leki wpływające na strukturę i mineralizację kości; Bisfosfoniany; Kwas kłodronowy.

Kod ATC: M05B A02

Kłodronian 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 łączenie się kryształów apatytów w większe kompleksy i spowalniają ich rozpuszczanie.

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 mc. 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 hydroksyprowiny. Podczas stosowania kłodronianu w dawce hamującej resorpcję kości nie obserwowano zaburzeń prawidłowej mineralizacji kości.

W przypadku raka piersi kłodronian hamuje utratę masy kostnej w szyjce kości udowej i odcinku lędźwiowym kręgosłupa u kobiet w okresie przed- i pomenopauzalnym.

U pacjentów z rakiem piersi i szpiczkiem mnogim zmniejsza ryzyko złamania kości. W pierwotnym raku piersi, kłodronian zmniejsza częstość występowania przerzutów do kości. W badaniach klinicznych u tych pacjentów, oceniając wpływ kłodronianu na zmniejszenie częstości występowania przerzutów do kości, stwierdzono, że zmniejsza on również liczbę zgonów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie kłodronianu z żołądka i jelit, tak jak i innych bisfosfonianów jest małe i 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. Pomimo dużych różnic we wchłanianiu kłodronianu, całkowita ekspozycja organizmu na kłodronian w czasie długotrwałego leczenia pozostaje stała.

Wiązanie kłodronianu z białkami osocza wynosi ok. 30%. Średnia objętość dystrybucji wynosi 20 l-50 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 osocznego.

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, które mają wpływ na farmakokinetykę preparatu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania doświadczalne prowadzone u myszy i szczurów z podawaniem pojedynczej dawki pozwoliły na określenie następujących wartości DL_{50} :

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 wątrobę (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych).

W badaniach na zwierzętach kłodronian nie wykazywał działania uszkadzającego płód, ale duże dawki zmniejszały płodność samic. Preparat nie ma działania genotoksycznego; w badaniach na szczurach i myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Glicerolu dwupalmitynostearynian (Typ I)
Krzemionka koloidalna bezwodna

Denko

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Wieczko

Tytanu dwutlenek (E 171)
Indygotyna (E 132)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelatyna

Tusz

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Alkohol n-butyłowy
Etanol
Lecytyna sojowa
„Substancja przeciwpiana”

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25⁰C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- a) kapsułki z twardej żelatyny rozmiar 1, pakowane w butelkę z ciemnego szkła, zamkniętą zakrętką z HDPE – 100 kapsulek; opakowanie zewnętrzne – pudełko tekturowe.
- b) blister z folii PVC/Aluminium zawierający 10 kapsulek; 3, 10 lub 12 blisterów w pudełku kartonowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:

Actavis Group PTC ehf., Reykjavíkurvegi 76-78, IS-220 Hafnarfjörður, Islandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:

9535

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA:

20.08.2002/03.03.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO: