

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bonefos 400 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 400 mg dinatriumklodronaattia. Valmisteessa vaikuttava aine on dinatriumklodronaattitetrahydraattina.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 41,5 mg, natrium 64 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli

Vaaleankeltainen, kova liivatekapseli koko 1, jossa merkintä "BONEFOS".
Kapselin paino noin 645 mg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Syöpätauteihin liittyvän hyperkalsemian ja osteolyyttisten luometastaasien hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Klodronaatti eliminoiduu pääasiassa munuaisten kautta. Tämän vuoksi riittävästä nesteiden saannista on huolehdittava klodronaattihoidon aikana.

Pediatriset potilaat: Lääkkeen käytön turvallisuutta ja tehoa lapsille ei ole tutkittu.

Iäkkäät potilaat: Iäkkäille ei ole erityisiä annostusohjeita. Kliinisissä tutkimuksissa on ollut mukana yli 65-vuotiaita, eikä mitään tälle ikäryhmälle tyypillisiä haittavaikutuksia ole raportoitu.

Bonefos-kapselit on nieltävä kokonaisina.

1600 mg:n vuorokausiannos suositellaan otettavaksi kerta-annoksena. Käytettäessä tätä suurempia vuorokausiannoksia, 1600 mg ylittävä osa annoksesta suositellaan otettavaksi erikseen (toisena annoksena) alla mainitulla tavalla.

Kerta-annos tai ensimmäinen annos kahdesta olisi mieluiten otettava aamulla vesilasillisen kera tyhjään mahaan. Tämän jälkeen tulisi olla tunnin ajan syömättä, juomatta (muuta kuin pelkkää vettä) ja ottamatta suun kautta muita lääkkeitä.

Kun lääke otetaan kahtena vuorokausiannoksena, ensimmäinen annos tulisi ottaa kuten on edellä suositeltu. Toinen annos tulisi ottaa aterioiden välillä tunti ennen syömistä, juomista tai muiden lääkkeiden ottamista, ja niin että yli kaksi tuntia on kulunut edellisestä syömisestä, juomisesta (muuta kuin pelkkää vettä) tai muiden lääkkeiden ottamisesta.

Klodronaattia ei saa missään tapauksessa ottaa maidon, ruoan, eikä muiden lääkkeiden kanssa, jotka sisältävät kalsiumia tai muita kahdenarvoisia kationeja, koska nämä estävät klodronaatin imeytymistä.

Aikuiset joiden munuaisten toiminta on normaali:

Syöpätauteihin liittyvän hyperkalsemian hoito:

Laskimoinfuusiona annettavaa klodronaattia suositellaan syöpätauteihin liittyvän hyperkalsemian hoitoon. Jos kuitenkin hoito annetaan suun kautta, tulisi käyttää suurta 2400-3200 mg aloitusannosta ja pienentää annosta vähitellen yksilöllisen vasteen mukaan 1600 mg vuorokausiannokseen.

Syöpätauteihin liittyvien osteolyyttisten luumetastaasien hoito:

Käytettäessä suun kautta otettavaa klodronaattia luun lisääntyneen resorptioon hoitoon potilaalle, jolla ei ole hyperkalsemiaa, suositeltu aloitusannos on 1600 mg/vrk. Annosta voi suurentaa, jos se on kliinisesti arvioiden tarpeen, mutta suurempia annoksia kuin 3200 mg/vrk ei suositella.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat:

Klodronaatti eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. Siksi sitä on käytettävä varoen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville; suurempia annoksia kuin 1600 mg vuorokaudessa ei tulisi käyttää jatkuvasti.

Klodronaattiannosta suositellaan pienennettäväksi seuraavasti:

Munuaisten vajaatoiminta	Kreatiniinipuhdistuma, ml/min	Annos
Lievä	50–80 ml/min	1600 mg/vrk (annosta ei tarvitse pienentää)
Kohtalainen	30–50 ml/min	1200 mg/vrk
Vaikea *)	< 30 ml/min	800 mg/vrk

*) Suun kautta annosteltavasta klodronaattista ei ole saatavilla farmakokineettistä tietoa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min. Käyttöä näissä tapauksissa tulisi välttää, paitsi lyhytaikainen käyttö puhtaasti toiminnallisessa munuaisten vajaatoiminnassa, joka johtuu kohonneesta seerumin kalsiumpitoisuudesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.
Samanaikainen hoito muilla bisfosfonaateilla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Klodronaattihoidon aikana on huolehdittava riittävästä nesteiden saannista. Tämä on erityisen tärkeää, jos potilaalla on hyperkalsemiaa tai munuaisten vajaatoimintaa.

Munuaisten toimintaa, seerumin kreatiniini-, kalsium- ja fosfaattipitoisuuksia on seurattava ennen hoitoa ja hoidon aikana.

Kliinisissä tutkimuksissa on esiintynyt transaminaasiarvojen oireetonta ja ohimenevää suurenemista, ilman vaikutusta muihin maksan toimintakokeisiin. Seerumin transaminaasiarvojen seuranta on suositeltavaa (ks. myös kohta 4.8).

Klodronaattia on käytettävä varoen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (ks. annossuositusta kohdassa 4.2 Annostus ja antotapa).

Leuan osteonekroosia joka yleensä liittyy hampaanpoistoon ja/tai paikalliseen tulehdukseen (mukaan lukien osteomyeliitti), on raportoitu syöpäpotilailla, jotka ovat saaneet sekä laskimoon annettavaa että suun kautta otettavaa bisfosfonaattihoitoa. Useat näistä potilaista ovat saaneet myös kemoterapiaa ja kortikosteroideja. Ehkäisevää hammashoitoa tulee harkita ennen bisfosfonaattihoitoa, jos potilaalla on myös muita riskitekijöitä (esim. syöpä, kemoterapia, sädehoito, kortikosteroidit, huono hammashygienia). Invasiivisia hammashoitoja tulee välttää bisfosfonaattihoidon aikana.

Hammaskirurgia saattaa pahentaa tilannetta potilailla, joille on kehittynyt leuan osteonekroosi bisfosfonaattihoidon aikana. Saatavilla ei ole tietoa siitä, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeyttäminen leuan osteonekroosiriskiä potilailla, jotka vaativat hammashoitoa.

Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu bisfosfonaattien käytön ja lähinnä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja kemoterapia ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos bisfosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien

Hoitavan lääkärin tulee tehdä kliininen päätös kunkin potilaan hoitosuunnitelmasta perustuen potilaan yksilöllisten riskien ja hyötyjen arviointiin.

Epätyypilliset reisiluun murtumat

Epätyypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalaisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumausten yhteydessä tai ilman traumaa, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisuurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluun on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvioon ajaksi, ja keskeyttämissäätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyöty-suhteen arviointiin. Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätäydellisen murtuman varalta.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Tämä lääkevalmiste sisältää 64 mg natriumia per kapseli, joka vastaa 3,2 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.”

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden bisfosfonaattien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

Klodronaatin käytön yhteydessä on raportoitu munuaisten vajaatoimintaa, kun sitä on käytetty samanaikaisesti ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID), useimmiten diklofenaakin, kanssa.

Jos klodronaattia käytetään yhdessä aminoglykosidien kanssa, on tavallista suuremman hypokalsemiariskin vuoksi noudatettava erityistä varovaisuutta.

Klodronaatin on todettu suurentavan suun kautta annetun estramustiinifosfaatin pitoisuutta seerumissa jopa 80 %.

Klodronaatti muodostaa huonosti liukenevia yhdisteitä kahdenarvoisten kationien kanssa. Siksi klodronaatin ottaminen samaan aikaan ruoan tai kahdenarvoisia kationeja sisältävien lääkkeiden, kuten antasidien tai rautavalmisteiden, kanssa vähentää merkittävästi sen biologista hyötyosuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa klodronaatti ei aiheuttanut sikiövaurioita, mutta suurilla annoksilla urosten hedelmällisyys heikkeni.

Kliinistä tietoa klodronaatin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

Raskaus

Ei tiedetä, kulkeutuuko klodronaatti ihmisen sikiöön. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa klodronaatti kulkeutui istukan läpi sikiöön. Ei myöskään tiedetä, vaikuttaako klodronaatti ihmisen lisääntymiskykyyn tai aiheuttaako se sikiövaurioita ihmisellä. Klodronaatin käytöstä raskaana oleville naisille on vain rajoitetusti tietoa. Bonefosin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä erittyykö klodronaatti ihmisen rintamaitoon eikä imetettävälle lapselle aiheutuvaa riskiä voida pois sulkea. Imetys on keskeytettävä Bonefos-hoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei tiedossa.

4.8 Haittavaikutukset

Klodronaatin yleisimmin raportoitu haittavaikutus on ripuli. Tämä on yleensä lievää ja esiintyy tavallista useammin suuria annoksia käytettäessä.

Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä sekä suun kautta otettavan että suoneen annettavan klodronaattihoidon yhteydessä, vaikka reaktioiden esiintyvyydessä voi olla eroja.

Elinjärjestelmä	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Harvinainen ≥ 1/10,000, < 1/1000	Hyvin harvinainen < 1/10 000
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus	Oireeton hypokalsemia	Oireinen hypokalsemia, seerumin suurentuneet lisäkilpirauhashormonipitoisuudet liittyen seerumin kalsiumpitoisuuksien pientymiseen, seerumin suurentuneet alkaliset fosfaatin pitoisuudet*	
Kuulo ja tasapainoelin			Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkavaikutus)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli**, pahoinvointi**, oksentelu**		
Maksa- ja sappi	Aminotransferaasipitoisuuksien suureneminen pysyen tavallisesti normaaleissa rajoissa	Aminotransferaasipitoisuuksien suureneminen yli kaksinkertaisiksi normaaliarvoihin verrattuna ilman, että siihen liittyy maksan vajaatoimintaa	
Iho ja ihonalainen kudus		Yliherkkyyssyypiset ihoreaktiot	

* jos potilaalla on metastaaseja, haittavaikutus voi johtua myös maksa- tai luumetastaaseista

** yleensä lievä

Sopivinta MedDRA-termiä on käytetty kuvaamaan tiettyä oiretta ja sen synonyymejä ja sairauteen liittyviä muita tiloja.

Tiedot haittavaikutuksista markkinoille tulon jälkeen

- Silmät

Markkinoille tulon jälkeen uveiittia on raportoitu Bonefos-valmisteen käytön yhteydessä. Muiden bisfosfonaattivalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia reaktioita: konjunktiviitti, episkleriitti ja skleriitti. Konjunktiviittia on raportoitu vain yhdellä Bonefos-valmistetta käyttäneellä potilaalla, kun samanaikaisesti käytettiin myös toista bisfosfonaattivalmistetta (bisfosfonaatin luokkahaittavaikutus).

- Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hengitystoiminnan huononeminen asetyylisalisyylihapolle herkillä astmapotilailla. Hengitystieoireina ilmenevät yliherkkyysoireet.

- Munuaiset ja virtsatie

Munuaisten toiminnan huononeminen (suurentunut seerumin kreatiinipitoisuus, proteinuria), vaikea munuaisvaurio etenkin, kun annetaan suuri annos klodronaattia nopeasti suoneen (ks. annostusohjeet kohdassa 4.2. "Annostus ja antotapa – Infuusio laskimoon – Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat").

Klodronaatin käytön yhteydessä on raportoitu yksittäisiä munuaisten vajaatoimintatapauksia, etenkin kun klodronaattia on käytetty samanaikaisesti ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden, useimmiten diklofenaakin, kanssa.

- Luusto, lihakset ja sidekudos

Yksittäisiä leuan osteonekroositapauksia on raportoitu lähinnä potilailla, jotka ovat saaneet aiemmin hoidoksi aminobisfosfonaatteja, kuten tsoledronaattia ja pamidronaattia (ks. myös kohta 4.4 "Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset"). Vakavaa luu-, nivel- ja /tai lihaskipua on raportoitu Bonefos-valmistetta käyttävillä potilailla. Nämä raportit ovat kuitenkin olleet harvinaisia, ja satunnaistetuissa plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole ilmennyt eroja plasebo- ja Bonefos-valmisteella hoidetuilla potilailla. Oireiden ilmaantuminen vaihteli päivistä useisiin kuukausiin Bonefos-hoidon aloituksesta.

Markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu seuraavia reaktioita (joiden yleisyys on harvinainen): Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafysealiset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus) (ks. myös kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista ja munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu potilailla, joille on annettu suuria klodronaattiannoksia laskimoon. Vahingossa otetun 20 000 mg (50 x 400 mg) klodronaattiannoksen jälkeen on raportoitu yksi tapaus, joka aiheutti akuutin munuaisten vajaatoiminnan ja maksavaurion.

Hoito

Yliannostus hoidetaan oireenmukaisesti. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava, ja munuaisten ja maksan toimintaa sekä seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Bisfosfonaatit, klodronaatti; ATC-koodi: M05BA02

Klodronaatti kuuluu kemiallisesti bisfosfonaatteihin, ja se on luonnossa esiintyvän pyrofosfaatin analogi. Bisfosfonaateilla on voimakas taipumus sitoutua mineralisoituneisiin kudoksiin kuten luuhun. *In vitro* ne estävät kalsiumfosfaatin saostumista ja sen muuttumista hydroksiapatiitiksi sekä hidastavat hydroksiapatiittikiteiden kasvua ja liukenemista.

Klodronaatin tärkein vaikutusmekanismi on kuitenkin osteoklastien aiheuttaman luun resorptio-esto. Klodronaatti estää useista syistä johtuvaa luun resorptiota. Kasvavilla rotilla luun resorptio-estymisen suuria klodronaattiannoksia käytettäessä leventää pitkien luiden metafyysejä.

Ovariektomoiduilla rotilla klodronaatti estää luun resorptiota niinkin pieninä annoksina kuin 3 mg/kg ihonalaisesti kerran viikossa. Klodronaatti estää farmakologisina annoksina luun heikkenemistä. Klodronaatin farmakologinen teho on osoitettu erilaisissa prekliinisissä osteoporoosimalleissa - myös estrogeenin puutteessa. Klodronaatin on osoitettu estävän annosriippuvaisesti luun resorptiota vaikuttamatta haitallisesti luun mineralisaatioon tai muuten luun laatuun. Klodronaatti estää luun resorptiota myös kokeellisessa renaalisessa osteodystrofiassa.

Klodronaatin kyky estää ihmisen luun resorptiota ihmisellä on todettu histologisissa, kineettisissä ja biokemiallisissa tutkimuksissa. Luun resorptio-eston tarkkaa vaikutusmekanismia ei kuitenkaan tunneta. Klodronaatti vähentää osteoklastien toimintaa ja pienentää seerumin kalsiumpitoisuutta sekä vähentää kalsiumin ja hydroksiproliinin erittymistä virtsaan. Klodronaatti estää rintasyöpään liittyvää lonkan ja lannerangan luukatoa pre- ja postmenopausaalisilla naisilla. Kun klodronaattia on käytetty yksinään luun resorptiota estävinä annoksina, sen ei ole todettu vaikuttavan ihmisen luun normaaliin mineralisaatioon. Lisäksi murtumariskin on todettu pienenevän rintasyöpää ja multippelia myeloomaa sairastavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Klodronaatin kuten muidenkin bisfosfonaattien imeytyminen ruuansulatuskanavasta on huono, noin 2 %. Klodronaatti imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus seerumissa saavutetaan suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen puolessa tunnissa. Koska klodronaatin affiniteetti kalsiumiin ja muihin kahdenarvoisiin kationeihin on voimakas, se imeytyy hyvin huonosti, jos se otetaan ruoan tai kahdenarvoisia kationeja sisältävien lääkkeiden kanssa. Tutkimuksessa, jossa käytettiin verrokkihoitona klodronaattia kaksi tuntia ennen aamiaista, yhden tunnin ja puolen tunnin aikaväli lääkeannoksen ja aamiaisen välillä vähensi klodronaatin biologista hyötyosuutta, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (suhteellinen biologinen hyötyosuus 91 % ja 69 %). Lisäksi klodronaatin imeytyminen maha-suolikanavasta vaihtelee huomattavasti sekä yksilöiden välillä että samalla yksilöllä eri aikoina. Vaikka klodronaatin imeytyminen samallakin potilaalla voi siis vaihdella huomattavasti, on lääkkeen saanti toistuvia annoksia annettaessa vakaata.

Jakautuminen ja eliminaatio

Vain pieni osa klodronaattista sitoutuu plasman proteiineihin, ja sen jakautumistilavuus on 20-50 litraa. Klodronaatin eliminoituminen seerumista tapahtuu selvästi kahdessa vaiheessa: jakautumisvaiheen

puoliintumisaika on noin kaksi tuntia, ja eliminaatio tapahtuu hyvin hitaasti, koska klodronaatti sitoutuu voimakkaasti luuhun. Klodronaatti eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. Noin 80 % imeytyneestä klodronaatista erittyy muutaman päivän kuluessa virtsaan, ja munuaispuhdistuma on noin 75 % plasmapuuhdistumasta. Luuhun sitoutunut lääkeaine (noin 20 % imeytyneestä määrästä) erittyy hitaammin.

Tietty potilasryhmät

Koska klodronaatin vaikutus kohdistuu luuhun, ei plasman ja veren klodronaattipitoisuuksien ja lääkevaikutuksen eikä toisaalta haittavaikutusten välillä vallitse selvää yhteyttä. Lukuun ottamatta munuaisten vajaatoimintaa, joka vähentää klodronaatin munuaispuhdistumaa, ei mikään tunnettu ikään, lääkeainemetaboliaan eikä muihin patologisiin tiloihin liittyvä tekijä vaikuta klodronaatin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Kerta-annostutkimuksissa hiirellä ja rotalla on saatu seuraavat LD₅₀-arvot:

Anto suun kautta	> 3600 mg/kg (hiiri)
	2200 mg/kg (rotta)
Anto laskimoon	160 mg/kg (hiiri)
	120 mg/kg (rotta)

Hiirellä ja rotalla akuutin toksisuuden kliinisiä merkkejä olivat vähentynyt motorinen aktiivisuus, kouristukset, tajuttomuus ja hengitysvaikeudet. Minisialla 240 mg/kg laskimoon annettuna oli toksinen annos 2-3 infuusion jälkeen.

Systeeminen siedettävyys

Rotalla ja minisialla on tehty toistuvan käytön toksisuutta koskevia kokeita, jotka ovat kestäneet kahdesta viikosta vuoteen. Kaikissa kokeissa todettiin joitakin kuolemia. Kun klodronaattia annettiin laskimoon 140 tai 160 mg/kg vuorokaudessa, rottia kuoli 1-7 vuorokauden kuluttua. Minisialla 80 mg/kg vuorokaudessa laskimoon annettuna aiheutti 7-13 vuorokauden kuluttua oksentelua ja yleistä heikkoutta ennen kuolemaa. Tutkimuksissa, joissa annettiin klodronaattia suun kautta rotille 100-480 mg/kg/vrk ja minisioille 800 mg/kg/vrk, ei todettu klodronaatista johtuvia kuolemia.

Toksisuuskokeissa todettiin klodronaatin vaikutuksia seuraavissa elimissä (havaitut muutokset sulkeissa): luu (klodronaatin farmakologisiin vaikutuksiin liittyvä skleroosi), ruuansulatuskanava (ärsytys), veri (lymfopenia, vaikutuksia hemostaasiin), munuaiset (laajentuneet tubulukset, proteinuria) ja maksa (seerumin transaminaasipitoisuuksien suureneminen).

Lisääntymistoksisuus

Eläinkokeissa raskaudenaikaisen klodronaattihoidon ei ole todettu aiheuttavan sikiövaurioita, mutta suuret annokset ovat vähentäneet urosten hedelmällisyyttä. Kun vastasyntyneet poikaset olivat saaneet kuukauden ajan ihonalaisesti klodronaattia, niillä todettiin osteopetroosin kaltaisia luustomuutoksia, jotka liittyvät klodronaatin farmakologisiin vaikutuksiin.

Genotoksisuus, tumorigenisuus

Klodronaatilla ei ole todettu genotoksista vaikutusta. Karsinogeenisiä vaikutuksia ei ole todettu rotilla ja hiirillä tehdyissä kokeissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Talkki

Kalsiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Liivatekapseli, joka sisältää titaanidioksidia (E171) ja sekä punaista että keltaista rautaoksidia (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Muovipurkki (HDPE), jossa muovikansi (LDPE), 100 kapselia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kapselit on nieltävä kokonaisina.

Säilytä kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy, Pansiontie 47, 20210 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO

8962

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.2.1985
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.4.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.10.2020