

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sindronat 300 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține clodronat disodic 375 mg (sub formă de tetrahidrat), echivalent cu clodronat disodic anhidru 300 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține sodiu 191,25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră până la slab gălbuie.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul hipercalcemiei de etiologie neoplazică.

4.2 Doze și mod de administrare

Clodronatul este eliminat în principal prin rinichi. De aceea este necesară menținerea unui aport adecvat de fluide în timpul tratamentului cu clodronat.

Doze pentru adulți cu funcție renală normală:

Se recomandă o doză zilnică de 300 mg (1 flacon de 5 ml) Sindronat diluat în 500 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% sau soluție perfuzabilă de glucoză 5%, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă lentă cu durată de 2- 4 ore, în zile consecutive, până la normalizarea calcemiei, care, de obicei, apare în 5 zile.

Tratamentul nu trebuie să depășească 7 zile.

Alternativ, poate fi administrată o doză unică a 1500 mg (5 flacoane de 5 ml) Sindronat în 500 ml soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție de glucoză 5%, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 4 ore.

Tratament ulterior:

După perfuzia cu Sindronat perioada de timp în care se menține un nivel acceptabil al calcemiei din punct de vedere clinic variază considerabil de la un pacient la altul.

Dacă este necesar, pentru a controla calcemia, perfuzia poate fi repetată.

Funcția renală și calcemia trebuie monitorizate pe durata tratamentului cu Sindronat.

Dacă apare deteriorarea funcției renale (vezi mai jos) se recomandă scăderea dozei.

Dacă apare hipocalcemie, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie monitorizată concentrația plasmatică de calciu pentru a vedea dacă mai este nevoie de tratament ulterior.

Insuficiență renală:

Dozele de clodronat perfuzabil trebuie reduse în insuficiență renală cum este indicat mai jos:

Gradul de insuficiență renală	Clearance-ul creatininei, ml/min	Scăderea dozei, %
Ușoară	50 - 80	25
Moderată	12 - 50	25 - 50
Severă	< 12	50

Se recomandă perfuzarea a 300 mg clodronat înainte de dializă, respectiv reducerea dozei cu 50% în zilele fără dializă, și limitarea duratei tratamentului la 5 zile. Trebuie să se ia în considerare că dializa peritoneală reduce foarte puțin nivelul de clodronat din circulație.

Clodronatul disodic este contraindicat la pacienții cu clearance al creatininei sub 10 ml/minut.

Copii și adolescenți

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți.

Vârstnici

Nu există recomandări speciale privind dozajul la pacienții vârstnici.

Studiile clinice au inclus pacienți peste 65 de ani și nu s-au observat efecte adverse specifice acestei grupe de vârstă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la bifosfonați sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Tratament concomitent cu alți bifosfonați.
- Insuficiență renală cu clearance al creatininei <10 ml/min.
- Sarcina și alăptarea.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu insuficiență renală

Pacienții trebuie hidratați adecvat în timpul tratamentului cu clodronat.

Acest lucru este deosebit de important pentru pacienții cu hipercalcemie sau insuficiență renală.

Se recomandă monitorizarea adecvată a funcției renale (creatinină serică, calciu seric și fosfat) înaintea și pe durata tratamentului.

În cadrul studiilor clinice s-au observat creșteri reversibile ale transaminazelor, fără alte modificări ale testelor de funcție hepatică (vezi pct. 4.8).

Sindronat trebuie administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală (vezi ajustările de doză la "Doze și mod de administrare").

Administrarea intravenoasă a unor doze considerabil mai mari decât cele recomandate pot cauza leziuni hepatice grave, în special dacă viteza de perfuzare este prea mare.

Afecțiuni dentare și osteonecroza de mandibulă

La pacienții cu cancer cărora li s-au administrat regimuri terapeutice cu bifosfonați în special intravenos, s-a raportat apariția osteonecrozei maxilarului, în general, asociată cu extracțiile dentare și/sau infecțiile locale (inclusiv osteomielite). Mulți dintre acești pacienți erau, de asemenea, tratați cu chimioterapie și corticosteroizi.

Apariția osteonecrozei maxilarului a fost raportată și în cazul pacienților cu osteoporoză cărora li s-au administrat bifosfonați pe cale orală.

Înainte de tratamentul cu bifosfonați, la pacienții cu factori de risc concomitenți (de exemplu cancer, chimioterapie, radioterapie, tratament cu corticosteroizi, igienă dentară deficitară) trebuie avută în vedere efectuarea unei examinări stomatologice într-un serviciu corespunzător de medicină dentară.

În timpul tratamentului, dacă este posibil, acești pacienți trebuie să evite procedurile stomatologice invazive. În cazul pacienților care dezvoltă osteonecroza maxilarului în timpul terapiei cu bifosfonați, intervenția chirurgicală stomatologică poate exacerba afecțiunea.

Nu există date care să sugereze că în cazul pacienților care necesită intervenții stomatologice, întreruperea tratamentului cu bifosfonați reduce riscul de apariție a osteonecrozei maxilarului.

Abordarea terapeutică pentru fiecare pacient se bazează pe judecata clinică a medicului curant, după evaluarea individuală a raportului beneficiu/risc.

Osteonecroza canalului auditiv extern

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asociere cu terapia de lungă durată. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factorii de risc locali, cum sunt infecțiile sau traumatismele.

Trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a osteonecrozei canalului auditiv extern la pacienții cărora li se administrează bifosfonați, care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice ale urechii.

Fracturi atipice femurale

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanterice și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză.

Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilar.

Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete.

Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral.

A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică până la finalizarea evaluării trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați pe baza aprecierii raportului risc-beneficiu individual.

Pe durata tratamentului cu bifosfonați pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar orice pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă.

Sodiu

Acest medicament conține 47,78 mg sodiu per 5 ml, echivalent cu 2,39 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratament concomitent cu alți bifosfonați este contraindicat.

La pacienții tratați cu antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS) în asociere cu clodronat disodic a apărut insuficiență renală. Cu toate acestea, nu a fost stabilită o acțiune sinergică.

Deoarece aminoglicozidele pot provoca hipocalcemie, asocierea clodronatului disodic trebuie făcută cu precauție.

Experiența clinică nu a demonstrat interacțiuni ale clodronatului disodic cu alte medicamente cum sunt: corticosteroizi, diuretice, analgezice sau medicamente citostatice.

S-a raportat că utilizarea concomitentă a clodronatului cu fosfat de estramustină crește concentrația plasmatică a fosfatului de estramustină cu 80%.

Clodronatul este slab dizolvat în prezența ionilor bivalenți. Prin urmare, clodronatul nu trebuie administrat intravenos împreună cu soluții care conțin cationi bivalenți (de exemplu soluție Ringer).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există o cantitate limitată de date cu privire la utilizarea clodronatului la femeile gravide. Sindronat nu este recomandat femeilor gravide sau care au potențial de a rămâne gravide și nu iau un tratament anticoncepțional eficient. Deși clodronat trece bariera placentară la animale, nu se știe dacă fenomenul este prezent și la om. De asemenea, nu se cunoaște dacă dăunează fătului sau dacă afectează reproducerea la om.

Alăptarea

Există informații insuficiente cu privire la excreția de clodronat în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu clodronat.

Fertilitatea

Studiile la animale au confirmat faptul că clodronatul trece bariera placentară. Dozele mari de clodronat administrate la animale au redus fertilitatea masculilor.

Datele din cadrul studiilor efectuate la animale sau la om privind efectele clodronatului disodic asupra fătului sau funcției de reproducere sunt insuficiente. Pentru utilizarea de clodronat în timpul sarcinii și alăptării, vezi pct. 4.6.2. și 4.6.3.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu se cunosc efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate la administrarea de clodronat:

Clasificare pe aparate și sisteme	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Rare ≥ 1/10000 și < 1/1000	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipocalcemie asimptomatică	Hipocalcemie simptomatică.	

		Creșterea concentrației serice de parathormon, asociată cu descreșterea nivelului seric al calciului Creșterea valorii serice a fosfatazei alcaline*	
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Greață Vărsătură		
Tulburări hepatobiliare	Valori crescute ale transaminazelor dar în imediata vecinătate a intervalului de normalitate	Valori de mai mult de 2 ori crescute ale transaminazelor dar neasociate cu disfuncție hepatică	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Reacții de hipersensibilitate cutanată de exemplu prurit, urticarie, dermatită exfoliativă	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Bronhospasm	Disfuncție respiratorie la pacienții cu sensibilitate cunoscută la aspirină Reacții de hipersensibilitate cu manifestări respiratorii
Tulburări renale și ale căilor urinare			Disfuncție renală (creșterea nivelului seric al creatininei și proteinurie), afectare renală severă. Cazuri izolate de insuficiență renală, rareori soldate cu final letal, mai ales în cazul asocierii cu AINS – în special diclofenac.
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Fracturi atipice femurale – subtrohanterice și diafizare (reacție adversă a clasei, raportată după punerea pe piață) (vezi pct. 4.4)	Cazuri izolate de osteonecroză de mandibulă, mai ales la pacienții tratați anterior cu pamidronat sau zoledronat (vezi pct. 4.4). Dureri severe osoase, articulare sau musculare – studiile clinice randomizate nu au găsit o diferență statistic semnificativă între clodronat și placebo. Simptomatologia a debutat la zile sau luni de la inițierea administrării.
Tulburări oculare			Uveita a fost raportată după punerea pe piață. Următoarele reacții adverse au fost raportate la administrarea altor bifosonați; conjunctivită, episclerită și sclerită (acestea sunt efecte de clasă)

			dar nu au fost raporate la administrarea de clodronat).
--	--	--	---

* la pacienții cu boală metastatică se poate datora și afecțiunilor hepatice sau osoase.

Experiența de după punerea pe piață

- Tulburări oculare.

După punerea pe piață a fost raportată uveita asociată tratamentului cu clodronat. Următoarele reacții adverse au fost raportate la utilizarea altor bifosfonați: conjunctivită, episclerită și sclerită.

Conjunctivita a fost raportată la utilizarea clodronatului la un pacient tratat concomitent cu un alt bifosfonat. Până în prezent nu au fost raportate episclerita și sclerita la utilizarea clodronatului (reacții adverse caracteristice bifosfonaților).

- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale.

A fost observată afectarea funcției respiratorii la pacienții cu astm sensibil la aspirină. Reacțiile de hipersensibilitate s-au manifestat ca afecțiuni respiratorii.

- Tulburări renale și ale căilor urinare.

Afectare a funcției renale (creșteri ale creatininemiei și proteinuriei), afectare renală severă în special după perfuzarea rapidă a unor doze mari de clodronat (pentru instrucțiuni de dozare, vezi punctul 4.2).

Au fost raportate cazuri izolate de insuficiență renală, rar cu debut letal, în special la utilizarea concomitentă de AINS (în general diclofenac).

- Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv.

Au fost raportate cazuri rare de osteonecroză de maxilar, în special la pacienții tratați în prealabil cu aminobifosfonați ca zoledronat sau pamidronat (vezi și pct. 4.4).

La pacienții care utilizează clodronat, au fost raportate dureri osoase și articulare severe.

Cu toate acestea, astfel de raportări au fost ocazionale, iar în studiile randomizate controlate cu placebo nu a existat nicio diferență aparentă între placebo și clodronat.

Debutul simptomelor a variat de la câteva zile la câteva luni de la inițierea tratamentului.

După punerea pe piață au fost raportate următoarele reacții adverse:

Rare: fracturi femurale subtrohanterice și diafizale atipice (reacție adversă caracteristică bifosfonaților).

Foarte rare: Osteonecroza canalului auditiv extern (reacție adversă caracteristică bifosfonaților).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

- Simptome

Au fost semnalate creșteri ale creatininei serice și disfuncții renale, asociate dozelor intravenoase mari de clodronat. A fost raportat un caz de insuficiență renală totală, cu leziuni la nivel hepatic, ca urmare a ingestiei accidentale a 20000 mg (50 x 400 mg) clodronat.

- **Tratament**

Poate fi instituit tratament simptomatic, cu hidratarea adecvată a pacientului și monitorizarea funcției renale și a calcemiei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente care influențează structura osoasă și mineralizarea, bifosfanați, codul ATC: M05BA02.

Clodronatul disodic este un bifosfanat analog al pirofosfatului, care a demonstrat *in vitro*, că inhibă formarea și dizolvarea fosfatului de calciu (hidroxiapatită). *In vivo*, s-a demonstrat că aceștia inhibă resorbția osoasă într-o proporție mai mică sau mai mare, în funcție de compus, clodronatul disodic fiind unul dintre cei mai eficace în această privință.

Cel mai important efect al clodronatului este inhibarea resorbției osoase.

La șobolani în creștere, efectul de inhibare a resorbției după administrarea de doze mari de clodronat determină prelungirea metafazei din cadrul diviziunii celulare la nivelul oaselor lungi. Este suficientă o doză redusă, de 3 mg /kg mc, administrată subcutanat, o dată pe săptămână pentru a inhiba resorbția osoasă la femelele de șobolani cu ovarele extirpate.

Proprietatea de inhibare a resorbției osoase la om a fost confirmată de studii histologice, kinetice și biochimice. Mecanismul exact de inhibare a resorbției osoase nu este cunoscut.

Clodronat inhibă activitatea osteoclastelor, reduce calcemia, excreția urinară a calciului și hidroxiprolinei. Nu au fost observate probleme cu mineralizarea oaselor în timpul utilizării clodronatului în doze care inhibă resorbția osoasă.

În cazul cancerului de sân, clodronat inhibă pierderea de masă osoasă de la nivelul colului femural și a coloanei vertebrale lombare, la femei pre-și post-menopauză.

Acesta reduce riscul de fracturi osoase la pacienții cu cancer de sân sau cu mielom multiplu. În cazul cancerului de sân primar, clodronatul reduce incidența metastazelor osoase.

În studiile clinice la acești pacienți, care au evaluat impactul clodronatului asupra reducerii incidenței metastazelor osoase, s-a constatat că aceasta reduce, de asemenea, numărul de decese.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Similar altor bifosfanați, absorbția gastrointestinală a clodronatului este scăzută, de aproximativ 2 %, însă rapidă, vârful concentrației plasmatică după o doză unică orală este atins în 30 de minute.

Din cauza afinității puternice a clodronatului pentru calciu și alți cationi bivalenți, absorbția este neglijabilă când clodronatul este luat cu alimente sau cu medicamente ce conțin cationi bivalenți. În plus, există o largă variație individuală a absorbției clodronatului. În ciuda variației individuale, expunerea la clodronat rămâne constantă pe durata tratamentului.

Legarea clodronatului de proteinele plasmatică este scăzută. Media volumului de distribuție plasmatică este de 20-50 l. Eliminarea clodronatului din ser se caracterizează prin două faze distincte: faza de distribuție, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 2 ore și faza de eliminare care este foarte lentă deoarece clodronat se leagă puternic de oase.

Clodronatul disodic este eliminat în principal pe cale renală și după administrarea intravenoasă aproximativ 80% se va regăsi în urină, în interval de câteva zile. Substanța care nu s-a legat de os (aproximativ 20% din cantitatea absorbită) este excretată mai lent.

Clearance-ul renal total este în medie 75% din clearance-ul plasmatic.

Clodronatul disodic nu este metabolizat. Deoarece clodronat afectează oasele, nu există o relație clară între concentrațiile plasmatică sau sanguină de clodronat și activitatea terapeutică sau reacțiile adverse. Administrarea intravenoasă a unor doze mari în tratamentul hipercalcemiei pare a fi mai eficientă.

Cu excepția insuficienței renale care scade clearance-ul clodronatului, profilul farmacocinetic nu este afectat de niciun factor legat de vârstă, metabolism medicamentos sau alte afecțiuni patologice.

Clodronatul este îndepărtat prin hemodializă. Doza studiată a fost 300 mg administrate lent, endovenos, 2 ore înainte de hemodializă.

După 4 ore de dializă a fost colectată 35% din doza administrată. Nu au fost studiate alte doze.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile experimentale efectuate la șoareci și șobolani hrăniți cu o doză unică au permis definirea următoarelor valori ale DL50:

LD ₅₀ (mg/kg)	Șoareci		Șobolani	
	Masculi	Femele	Masculi	Femele
Administrare orală	>2000	>2000	1635	1798
Administrare intravenoasă	238	236	65	-

Simptomele clinice de intoxicație acută la șoareci și șobolani au fost: mobilitate redusă, convulsii, stare de inconștiență și apnee. La cobai, administrarea intravenoasă a 300 mg/kg s-a dovedit toxică după două sau trei doze, ca rezultat al hipocalcemiei. La cobai și șobolani de la 2 săptămâni la 12 luni au fost efectuate studii toxicologice cu administrare de doze repetate. Au fost raportate câteva decese în aceste studii. Administrarea intravenoasă a dus la decesul câtorva șobolani, după o doză zilnică de 175 mg/kg și 200 mg/kg, după 1-7 zile. Doză zilnică intravenoasă de 200 mg / kg la cobai a cauzat vărsături și stare generală de slăbiciune înainte de moarte. Nu au existat decese ale porcilor din studiu, după doze orale de 100 - 450 mg/kg.

Au fost observate efecte ale clodronatului asupra următoarelor organe (modificările observate în paranteze): os (scleroză legată de efectele farmacologice ale clodronatului), tract gastro-intestinal (iritație), sânge (limfopenie, efectele asupra hemostazei), rinichi (proteinurie, dilatare la nivelul tubilor) și ficat (creșterea transaminazelor serice).

În studiile pe termen lung la șobolani și șoareci nu au fost observate efecte cancerigene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxid de sodiu 5N (pentru ajustarea pH-ului).
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră tip I, închis cu dop de cauciuc bromobutlic și sigilat cu o capsă de aluminiu cu un disc galben de polipropilenă, conținând 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

În cazul perfuziei repetate, un flacon de 5 ml Sindronat, concentrat pentru soluție perfuzabilă este diluat în 500 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% sau soluție perfuzabilă de glucoză 5%.

În cazul perfuziei unice a dozei de 1500 mg, cinci flacoane de 5 ml Sindronat, concentrat pentru soluție perfuzabilă sunt diluate în 500 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% sau soluție perfuzabilă de glucoză 5%.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V
Swensweg 5, 2031GA Haarlem,
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9261/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .