

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BONEFOS® 800 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

1 tablet 800 mg disodyum klodronat içerir.

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum.....22 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz, oval, çentikli, film kaplı tablet, bir yüzünde L 134 işareti bulunur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Maligniteye bağlı hiperkalseminin tedavisinde ve kemik metastazı olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilgili komplikasyonların (patolojik kırık, omurilik sıkışması, radyasyon terapisi ve kemiğe yönelik cerrahi müdahale gereksinimi gibi) önlenmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tavsiye edilen 1600 mg'lik günlük dozun, tek doz olarak alınması önerilir. Daha yüksek günlük dozlar verilirken, dozun 1600 mg'ı aşan kısmının aşağıda tavsiye edildiği şekilde ayrı olarak (ikinci bir doz olarak) alınması önerilir.

Günlük tek doz veya iki dozun ilki, tercihen sabahleyin aç karnına bir bardak su ile alınmalıdır. Hasta ilacı aldıktan sonra 1 saat süre ile herhangi bir şey yiyip içmemeli (su dışında) ve oral olarak diğer herhangi bir ilaç almamalıdır.

Günlük dozun 2 misli kullanıldığında, ilk doz yukarıda bahsedilen şekilde alınır. İkinci doz, yeme içme (su dışında) veya oral olarak ilaç alımından 2 saat sonra ve 1 saat önce olacak şekilde, iki yemek arasında alınmalıdır.

Klodronat, süt, ayrıca kalsiyum ve diğer çift değerlikli katyonları içeren besin ve ilaçlarla birlikte alınmamalıdır, çünkü bu tip yiyecek ve ilaçlar klodronatın absorpsiyonunu bozarlar.

- Böbrek fonksiyonu normal yetişkin hastalarda:

Maligniteye bağlı hiperkalseminin tedavisinde

Maligniteye bağlı hiperkalseminin tedavisinde intravenöz klodronat uygulanması tavsiye edilir. Bununla beraber, oral tedavi kullanılmış ise 2400 veya 3200 mg günlük başlama dozu kullanılmalıdır ve alınan bireysel cevaba bağlı olarak bu doz giderek günlük 1600 mg'a azaltılabilir.

Kemik metastazı olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilgili komplikasyonların (patolojik kırık, omurilik sıkışması, radyasyon terapisi ve kemiğe yönelik cerrahi müdahale gereksinimi gibi) önlenmesinde

Kemik metastazı olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilgili komplikasyonların (patolojik kırık, omurilik sıkışması, radyasyon terapisi ve kemiğe yönelik cerrahi müdahale gereksinimi gibi) önlenmesi amacıyla oral tedavi kullanıldığında, önerilen günlük doz 1600 mg'dır. Klinik olarak gerekli ise, bu doz artırılabilir fakat günlük 3200 mg'ı geçmemelidir.

Uygulama şekli:

Klodronat, başlıca böbrekler yoluyla itrah edilir. Bu yüzden, klodronat tedavisi sırasında yeterli miktarda sıvı alınması sağlanmalıdır.

BONEFOS tabletler, alımı kolaylaştırmak için ikiye bölünebilir fakat uygulama sırasında beraber alınmalıdır. Alınmadan önce ezilmemeli veya suda çözünmemelidirler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlaması gerekli değildir.(Bkz. Bölüm 5.2)

Böbrek yetmezliği olan hastalar :

Klodronat, başlıca böbreklerden elimine olur. Bu yüzden, böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ve günde 1600 mg'ın üzerindeki dozlar sürekli kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda klodronat dozunun aşağıdaki şekilde azaltılabileceği önerilmektedir:

Böbrek yetmezliği derecesi	Kreatinin klerensi, mL/dk	Doz
Hafif	50-80 mL/dk	Günlük 1600 mg (doz azaltılması önerilmemektedir)
Orta	30-50 mL/dk	1200 mg/gün
Şiddetli*	< 30 mL/dk	800 mg/gün

* Oral klodronat tedavisinde, kreatinin klerensi 10 ml/dk'nın altında olan böbrek yetmezliği olan hastalarda, hiçbir farmakokinetik veri mevcut değildir. Bu durumlarda, artan serum kalsiyum seviyelerinin neden olduğu sadece fonksiyonel böbrek yetmezliği durumunda kısa süreli tedavi yapılan vakalar hariç kullanımdan kaçınılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda ilacın güvenlik ve etkinliği bilinmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılar için özel dozaj önerileri bulunmamaktadır. Klinik çalışmalara 65 yaşın üzerindeki hastalar da dahil edilmiş ve bu yaş grubuna özel herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Disodyum klodronat veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan kişilerde

Aynı anda diğer bifosfonatlar ile tedavi edilenlerde,

Şiddetli kronik böbrek yetmezliği olan kişilerde (kreatinin klerensi 10 mL/dk'dan az), kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özofagus kanseri riskini artırabildiğini bildiren raporlar nedeni ile Barret özofagusu veya gastroözofajiyal reflüsü olan hastalarda oral bifosfonat preparatlarının kullanımından kaçınılmalıdır.

Klodronat tedavisi sırasında yeterli miktarda sıvı alınımı sağlanmalıdır. Bu durum özellikle, hiperkalsemisi veya böbrek yetersizliği olan hastalarda önemlidir.

Böbrek fonksiyonu, tedavi öncesinde ve sırasında, serum kreatinin, kalsiyum ve fosfat seviyeleri izlenerek takip edilmelidir.

Klinik çalışmalarda, diğer karaciğer fonksiyon testlerinde herhangi bir değişiklik olmaksızın, transaminazların asemptomatik ve geri dönüşümlü olarak arttığı gözlenmiştir. Serum transaminaz seviyelerinin izlenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda klodronat dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2)

İntravenöz ve oral bifosfonat tedavisi alan kanser hastalarında genellikle diş çekimi ve/veya lokal enfeksiyonla (osteomyelit dahil) ilişkili olarak çene osteonekrozu rapor edilmiştir. Bu hastaların çoğunluğu ayrıca kemoterapötik ajanlar ve kortikosteroidler de almaktadırlar.

Risk faktörlerinin (örneğin kanser, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler, kötü diş hijyeni) eşlik ettiği hastalarda bifosfonatlar ile tedavi öncesinde koruyucu diş hekimliği düşünülmelidir ve hastalar bifosfonatlar ile tedavi edilirken invazif dental işlemlerden kaçınılmalıdır.

Bifosfonat tedavisi sırasında çene osteonekrozu gelişen hastalarda, durum, dental işlemler ile birlikte kötüleşebilir. Dental tedavi alan hastalar için, bifosfonat tedavisinin kesilmesinin, çene osteonekrozu riskini azaltıp azaltmayacağına dair hiçbir veri yoktur.

Uzun süreli bifosfonat tedavisinde, dış kulak yolu osteonekrozu rapor edilmiştir. Dış kulak yolu osteonekrozu için olası risk faktörleri, steroid kullanımı ve kemoterapi ve/veya enfeksiyon veya travma gibi lokal risk faktörlerini içerir. Dış kulak yolu osteonekroz olasılığı, kronik kulak enfeksiyonunu da içeren kulak semptomları görülen bifosfonat kullanan hastalarda düşünülmelidir.

Tedaviyi yürüten doktorun klinik değerlendirmesi, bireysel yarar/risk değerlendirmesine dayanan her hastanın tedavi planını yönlendirmelidir.

Femurun atipik kırıkları

Özellikle uzun süreli osteoporoz tedavisi alan hastalarda, bifosfonat tedavisi ile birlikte atipik subtrokanterik ve diyafizyal femur kırıkları rapor edilmiştir. Bu transvers veya kısa oblik kırıklar küçük trokanter ve suprakondiler flare arasında yer alan herhangi bir yerde olabilir. Bu kırıklar genellikle minimal travmadan sonra veya hiçbir travma olmaksızın oluşur ve bazı hastalar, komplike femur kırıklarının görülmesinden haftalar-aylar öncesinde stres kırıklarının görüntüleme özellikleri ile sıklıkla ilişkili olan kalça veya kasık ağrısı yaşarlar. Bu kırıklar bilateral olabilir, bu nedenle kontralateral femur, bifosfonat ile tedavi edilen, femur cinsi kırığı olan hastalarda incelenmelidir. Bu tip kırıkların iyileşmesinin zayıf olduğu da rapor edilmiştir. Atipik femur kırığı olmasından şüphelenilen hastalarda, bireysel yarar/risk değerlendirmesine bağlı olarak bifosfonat tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Bifosfonat tedavisi sırasında hastalara, herhangi bir kalça veya kasık ağrısını rapor etmeleri önerilmeli ve bu semptomları gösteren hastalar kusurlu femur kırığı için değerlendirilmelidir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 5.54 mmol (127.3 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer bifosfonatlarla birlikte kullanılmaz.

Klodronatın, non-steroidal anti-inflamatuarlarla (NSAİİ), özellikle diklofenak ile birlikte kullanıldığında böbrek fonksiyonlarını bozduğu bildirilmiştir.

Klodronatın aminoglikozitlerle birlikte kullanımında artan hipokalsemi riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Estramustin fosfatın, klodronat ile beraber kullanımında serum oral olarak alınan estramustin fosfat konsantrasyonunun %80'e kadar arttığı rapor edilmiştir.

Klodronat iki değerlikli katyonlarla az çözünen kompleksler oluşturur. Bu nedenle, kalsiyum içeren veya iki değerlikli katyon içeren yiyeceklerle veya ilaçlarla (örn. Antiasitler, demir preparatları veya mineral takviyeleri) aynı anda kullanımı klodronatın biyoyararlanımının önemli derecede azalmasına neden olur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

BONEFOS'un gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamaları tavsiye edilmektedir.

Gebelik dönemi

Klodronat, hayvanlarda plasentadan geçtiği halde insanlarda fetusa geçip geçmediği, üremeyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Gebelerde yapılmış kontrollü ve yeterli araştırmalar olmadığı için kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Klodronatın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle emzirenlerde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarında, klodronat fetal hasara neden olmamış fakat yüksek dozlar erkek fertilitasını azaltmıştır. İnsanlardaki etkisine yönelik bir veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BONEFOS'un araç ve makine kullanımı üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

En sık görülen yan etki, yüksek dozlarda daha yaygın ve hafif şekilde görülen diyaredir.

Bu yan etkiler, reaksiyonların sıklığı değişmekle birlikte, hem oral hem de intravenöz tedaviye bağlı olarak oluşabilir.

Sistem Organ Sınıfı	Yaygın ≥ 1/100 - <1/10	Seyrek ≥ 1/10,000 - <1/1,000	Çok seyrek <1/10,000
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Asemptomatik hipokalsemi,	Semptomatik hipokalsemi,. Serumda kalsiyum azalması ile ilişkili serumda paratroid hormonunun artması. Serumda alkale fosfatazın artması*	
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Dış kulak yolu osteonekrozu (bifosfonat sınıfı istenmeyen etki)
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare** Bulantı** Kusma**		
Hepato-biliyer hastalıklar	Transaminazlar genellikle normal aralıkta artarlar	Karaciğer fonksiyonu anormalitesi olmaksızın normal aralığın iki katını aşan transaminaz artışı	
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Deri reaksiyonu olarak görülen aşırı duyarlılık reaksiyonları	

*karaciğer ve kemik hastalıklarına da bağlı olabilen metastatik hastalığı olan hastalarda

**genellikle hafif

Pazarlama sonrası deneyim

- Göz bozuklukları:

Pazarlama sonrası deneyim sırasında BONEFOS ile üveit rapor edilmiştir. Aşağıdaki reaksiyonlar diğer fosfonatlar ile rapor edilmiştir: konjunktivit, episklerit ve sklerit. Konjunktivit, BONEFOS ve diğer bir bifosfonat ile beraber tedavi edilen sadece 1 hastada görülmüştür (bifosfonat sınıfı istenmeyen etki).

- Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Asprine duyarlı astımı olan hastalarda solunum fonksiyon yetmezliği. Solunum yetmezliği olarak ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları.

- Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Renal fonksiyon yetmezliği (serum kreatinin ve proteinüri düzeylerinin artması), özellikle yüksek dozlarda klodronatın hızlı intravenöz infüzyonundan sonra ciddi böbrek hasarı.

Nadir vakalarda ölümcül sonucu olabilen, özellikle NSAİİ'ler (en çok diklofenak) ile birlikte kullanımda görülen böbrek yetmezliği.

- Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Esas olarak zoledronat ve pamidronat benzeri amino-bifosfonatlar ile daha önceden tedavi edilen hastalarda izole çene osteonekrozu vakaları rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

BONEFOS alan hastalarda ciddi kemik, eklem ve/veya adale ağrısı rapor edilmiştir. Fakat bu gibi raporlar seyrek ve randomize plasebo kontrollü çalışmalarda plasebo ve BONEFOS ile tedavi edilen hastalar arasında fark görülmemiştir. Semptomların ortaya çıkma süresi, BONEFOS tedavisine başladıktan sonraki günlerden aylar sonraya kadar farklılık göstermektedir.

Aşağıdaki reaksiyonlar, pazarlama sonrası deneyim sırasında rapor edilmiştir (seyrek görülür): Atipik subtrokanterik ve diyafizyal femoral kırıklar (bifosfonat sınıfı istenmeyen etki) (Bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

- Semptomlar

Klodronatın yüksek intravenöz dozlarında serum kreatinin düzeylerinde artış ve böbrek fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir. Kazara alınmış 20000 mg (50x400 mg) klodronat sonrası akut renal yetmezlik ve karaciğer yetmezliği bildirilmiştir.

- Tedavisi

Doz aşımı tedavisi semptomatiktir. Yeterli hidrasyon sağlanmalı, böbrek fonksiyonu ve serum kalsiyum seviyesi izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Bifosfonatlar, klodronat

ATC kodu: M05BA02

Klodronat, bifosfonat olarak tanımlanan kimyasal bir maddedir ve doğal pirofosfat analogudur. Bifosfonatların, kemik gibi mineral içeren dokulara karşı aşırı bir afinitesi vardır. *In vitro* olarak, kalsiyum fosfatın çökmesine engel olur, hidroksiapatit haline geçmesini bloke eder, apatit kristallerinin büyük kristaller halinde agregasyonunu geciktirir ve bu kristallerin çözünmesini yavaşlatır.

Bunların yanısıra, klodronatın en önemli etkisi osteoklastik kemik rezorpsiyonu üzerindeki inhibitör etkisidir. Klodronat kemik rezorpsiyonunu çeşitli yollarla engeller. Gelişen sıçanlarda, yüksek doz klodronatın kemik rezorpsiyonunu engellemesi, uzun kemik metafizlerinin gelişmesine neden olur.

Yumurtalıkları alınmış sıçanlarda, kemik rezorpsiyonu haftada da bir subkutan olarak uygulanan 3mg/kg kadar az dozlarda bile inhibe edilmiştir. Farmakolojik dozlarda klodronat kemiğin zayıflamasını önler. Klodronatın farmakolojik yararı östrojen eksikliği de dahil olmak üzere osteoporozun değişik tipteki prelinik deney modellerinde gösterilmiştir. Klodronatın mineralizasyon veya kemik kalitesini belirleyen diğer unsurlar üzerine olumsuz etki göstermeksizin doza bağlı olarak kemik rezorpsiyonunu inhibe edici etkisi gösterilmiştir. Deneysel renal osteodistrofide de kemik rezorpsiyonu klodronat ile önlenmiştir.

Klodronatın insanlarda kemik rezorpsiyonunu önleyici etkisi, histolojik, kinetik ve biyokimyasal çalışmalar ile gösterilmiştir. Ancak kemik rezorpsiyonunun önlemedeki gerçek mekanizmalar bilinmemektedir. Klodronat menapoz öncesi ve sonrası kadınlarda meme kanseri ile gelişen kalça ve lomber vertebraadaki kemik kaybını önler. Klodronat osteoklastların aktivitesini baskılar ve serum kalsiyum konsantrasyonunu ve kalsiyum ve hidroksiprolinin idrar ile atılmasını azaltır. Klodronatın insanlarda kemik rezorpsiyonunu önleyici dozlarda tek başına kullanılması durumunda normal kemik mineralizasyonu üzerine etkisi gözlenmemiştir. Göğüs kanseri ve multipl miyelomlu hastalarda kırık riskinde azalma gözlemlenmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Diğer bifosfonatlar gibi klodronatın gastrointestinal absorpsiyonu azdır (yaklaşık % 2). Klodronatın absorpsiyonu hızlıdır, tek oral dozundan sonra 30 dakika içinde pik serum konsantrasyonuna ulaşır.

Klodronatın kalsiyum ve diğer çift değerlikli katyonlara karşı güçlü afinitesi nedeniyle, yemeklerle veya çift değerlikli katyonları içeren ilaçlarla birlikte alınması durumunda yok denecek kadar az absorbe edilir. Kahvaltıdan 2 saat önce klodronat uygulaması yapılan bir çalışma referans çalışma olarak kullanıldı. 1 saat veya yarım saatlik doz uygulama-kahvaltı aralığı, klodronatın biyoyararlanımını düşürdü. Fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (bağıl biyoyararlanım 1 saat aralığı için % 91, yarım saat aralığı için %69'dur). Ayrıca, klodronatın gastrointestinal absorpsiyonunda büyük ölçüde bireyler arası ve bireye özgü farklılıklar vardır. Klodronatın absorpsiyonundaki bireysel farklılıklara rağmen, uzun dönemli tedavide klodronat etkisi sabit kalır.

Dağılım:

Klodronatın plazma proteinlerine bağlanması azdır, ortalama dağılım hacmi 20-50 L' dir.

Biyotransformasyon:

Klodronatın metabolize olduğuna dair bir bulgu bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Serumdan klodronatın eliminasyonu, belirgin iki faz şeklindedir: yaklaşık 2 saat süren yarılanma ömrü ile karakterize olan dağılım fazı ve klodronatın kemiğe kuvvetle bağlanması nedeniyle oldukça yavaş olan ikinci eliminasyon fazı. Klodronat, çoğunlukla böbreklerden itrah olur. Absorbe edilen klodronatın yaklaşık % 80'i bir kaç gün sonra idrarda görülür. Kemiğe bağlanan miktar (absorbe edilen miktarın yaklaşık % 20'si) daha yavaş atılır ve renal klerens plazma klerensinin yaklaşık % 75' i dir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Klodronat kemiği etkilediği için, klodronatın plazma konsantrasyonu veya kan konsantrasyonu ile terapötik aktivitesi veya istenmeyen ilaç reaksiyonları arasında açık bir ilişki yoktur. Renal klerensi azaltan böbrek yetmezliği dışında klodronatın farmakokinetik profili yaş, ilaç metabolizması veya diğer patolojik şartlarla ilgili bilinen herhangi bir faktörden etkilenmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

- Akut toksisite

Fare ve sıçanlarda tek doz ile yapılan çalışmalarda bulunan LD₅₀ değerleri şöyledir:

Oral uygulama	İntravenöz Uygulama
> 3600 mg/kg (fare)	160 mg/kg (fare)
2200 mg/kg (sıçan)	120 mg/kg (sıçan)

Fare ve sıçanlarda, akut toksisitenin klinik işaretleri motor aktivitede azalma, konvülsiyon, bilinç kaybı ve dispne'dir. Küçük domuzlara 240mg/ kg 'lık intravenöz doz verildiğinde iki veya 3 infüzyondan sonra muhtemelen hipokalsemiye bağlı toksik etki oluşur.

- Sistemik tolerans

Sıçan ve küçük domuzlarda 2 haftadan 12 aya kadar, tekrarlayan dozlarda toksisite çalışmaları yapılmıştır. Bütün bu çalışmalarda, birkaç tane ölüm bildirilmiştir. 1-7 günden sonra 140 ve 160mg/ kg günlük dozlardaki intravenöz uygulama sıçanlarda öldürücüdür. Küçük domuzlarda intravenöz günlük 80 mg/kg uygulaması 7-13 gün sonra, ölümden önce kusmaya ve genel halsizliğe neden olmuştur. Sıçanlarda 100-480 mg/kg'lık günlük oral dozlarda ve küçük domuzlarda 800 mg/kg'lık günlük oral dozlarda ilaca bağlı ölüm görülmemiştir.

Toksisite çalışmalarında, klodronatın etkisi aşağıdaki organlarda gözlenmiştir: kemik (klodronatın farmakolojik etkisine bağlı sklerozis), gastrointestinal sistem (iritasyon), kan (lenfopeni, hemostaz üzerine etki), böbrekler (tubullerde genişleme, proteinüri) ve karaciğer (karaciğer enzimlerinin yükselmesi).

- Üreme toksisitesi
Hayvan çalışmalarında, klodronat fetal hasara neden olmamış fakat yüksek dozlar erkek fertilitasını azaltmıştır. Yeni doğan sıçanlara 1 ay boyunca subkutan klodronat uygulamasından sonra klodronatın farmakolojik etkilerine bağlı olarak ortaya çıkan osteopetrozise benzeyen iskelet değişiklikleri görülmüştür.
- Genotoksik potansiyel, tümör oluşturma potansiyeli

Klodronatın genotoksik potansiyeli gösterilmemiştir. Sıçan ve farelerdeki çalışmalarda klodronat herhangi bir karsinojenik etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet

Silislenmiş mikrokristal selüloz (Mikrokristal selüloz, Kolloidal anhidr silika)

Kroskarmelloz sodiyum

Stearik asit

Magnezyum stearat

Kaplama

Polivinil alkol (kısmen hidrolize)

Titanyum dioksit(E171)

Macrogol (PEG) 3350

Talk

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

+30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/Aluminyum folyo blister ambalaj, 60 tablet.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Er-Kim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Zorlu Center, Levazım Mah.

Koru Sk. No:2 D-Blok 342-345

34340, Beşiktaş-İstanbul

Tel: (0212) 275 39 69

Faks: (0212) 211 29 77

[e-mail: erkim@erkim-ilac.com.tr](mailto:erkim@erkim-ilac.com.tr)

8. RUHSAT NUMARASI

116/65

9.İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.11.2004

Ruhsat yenileme tarihi: 03.11.2009

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ