

Samenvatting van de eigenschappen van het product

1. Naam van het geneesmiddel

Ostac, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie 30 mg/ml
Ostac 520, filmomhulde tabletten 520 mg

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Ostac concentraat:

1 ampul, bevattende 10 ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie, bevat 374,84 mg dinatriumclodronaat tetrahydraat, hetgeen overeenkomt met 300 mg dinatriumclodronaat.

Ostac 520:

1 filmomhulde tablet bevat 649,7 mg dinatriumclodronaat tetrahydraat, hetgeen overeenkomt met 520 mg dinatriumclodronaat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. Farmaceutische vorm

Ostac concentraat:

Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

Na toevoeging van fysiologisch zout gereed voor langzame intraveneuze infusie.

Ostac 520:

Filmomhulde tablet. De tablet heeft een breukgleuf.

4. Klinische eigenschappen

4.1 Therapeutische indicaties

Ostac concentraat:

Ostac concentraat kan worden toegepast bij de behandeling van hypercalciëmie ten gevolge van een maligne aandoening als deel van een tweevoudig regime, waarin:

1. de renale uitscheiding van calcium door de nieren wordt bevorderd door herstel en handhaving van adequate hydratatie en urineproductie met behulp van fysiologische zoutoplossing;
en
2. de excessieve botafbraak en vrijgifte van calcium wordt geremd door intraveneuze toediening van Ostac.

Herstel van een voldoende urineproductie is ook belangrijk voor de eliminatie van geïnfundeed clodronaat dat via de nieren wordt uitgescheiden.

Zowel patiënten met als zonder aantoonbare botmetastasen hebben gunstig gereageerd op de behandeling.

Ostac 520:

1. Volgend op intraveneuze behandeling met Ostac concentraat kan, na bereiken van normocalciëmie, de behandeling met Ostac 520 worden voortgezet om te pogen klinisch aanvaardbare serumcalciumspiegels te behouden.
2. Osteolyse als gevolg van botmetastasen bij de ziekte van Kahler.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ostac concentraat:

De gebruikelijke en tevens maximale dosering is éénmaal daags 1 ampul (=300 mg) Ostac, op de juiste wijze bereid, intraveneus toegediend.

Ostac concentraat mag uitsluitend toegediend worden door middel van een langzaam lopend (minimaal 2 uur) intraveneus infuus. Te snel toedienen kan ernstige nierschade veroorzaken. Het infuus wordt bereid door de inhoud van een ampul Ostac toe te voegen aan 500 ml isotone natriumchloride oplossing.

De infusie-oplossing moet binnen 12 uur toegediend worden (zie rubriek 6.3).

Ostac concentraat is niet geschikt voor intra-arteriële toediening.

In de meeste gevallen treedt er in 2 tot 5 dagen een significante daling op van een gestegen serum-calciumwaarde. De duur van de intraveneuze Ostac toediening wordt aangepast aan de respons van de behandeling, maar mag de 10 dagen niet overschrijden.

Ostac 520:

De gebruikelijke dosering is in het algemeen 2 tabletten (hetgeen overeenkomt met 1040 mg) per dag.

Echter, indien noodzakelijk mag de dosis verhoogd worden tot een maximum van 4 tabletten per dag (hetgeen overeenkomt met maximaal 2080 mg).

De duur van de behandeling is afhankelijk van het beloop van de aandoening. In individuele gevallen kan het noodzakelijk zijn om de behandeling met Ostac te herhalen of na een onderbreking opnieuw te starten.

Mocht het serumcalcium tijdens orale therapie opnieuw stijgen, dan kan opnieuw intraveneuze infusie uitgevoerd worden voor een periode van maximaal 10 dagen.

Ostac 520 tabletten worden met minimaal 250 ml water ingenomen, aangezien andere dranken, voedsel en bepaalde geneesmiddelen de absorptie van Clodronaat kunnen verminderen (zie rubriek 4.5).

De dagelijkse dosis kan in zijn geheel ingenomen worden, bijvoorbeeld 's avonds voor het naar bed gaan, minimaal twee uur na het avondeten of 's ochtends op een nuchtere maag minimaal een uur voor het ontbijt.

De dagelijkse dosis mag, indien het geneesmiddel minder goed verdragen wordt, in 2 afzonderlijke giften ingenomen worden.

Patiënten met nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met een creatinineklaring van 10-30 ml/min, moet de dosis tot de helft gereduceerd worden.

4.3 Contra-indicaties

Ostac mag niet gebruikt worden tijdens:

- ernstige ontstekingen van de tractus gastro-intestinalis
- ernstige nierfunctiestoornissen met een creatinineklaring van minder dan 10 ml/min, met uitzondering van kortdurend gebruik bij een puur functionele nierinsufficiëntie als gevolg van een verhoogd serum calcium, alleen nadat adequate hydratatie door middel van intraveneuze infusie van fysiologisch zout heeft plaatsgevonden.
- tijdens de zwangerschap en lactatie
- bij bekende overgevoeligheid voor clodronaat.

Daar geen klinische gegevens bekend zijn over het gebruik van clodronaat bij kinderen, dient Ostac niet aan kinderen te worden voorgeschreven.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ostac concentraat:

Het serumcalcium dient iedere dag bepaald te worden.

Indien hypocalciëmie optreedt, dient de infusie te worden gestaakt.

De behandeling met Ostac concentraat bij patiënten met een beperkte nierfunctie moet in het bijzonder nauwgezet gecontroleerd worden door middel van controle van de nierfunctie. Indien een verdere verslechtering optreedt, dient de infusie met Ostac gestaakt te worden.

Overhydratie dient vermeden te worden bij patiënten met kans op hartfalen.

Ostac 520:

Het serumcalcium en serumfosfaat dient tenminste elke vier weken gecontroleerd te worden tijdens behandeling met Ostac.

Algemeen:

Regelmatige controle van lever-, nierfunctie en hematologische parameters dient plaats te vinden tijdens de behandeling met Ostac. Tot op heden is geen causale relatie vastgesteld tussen behandeling met clodronaat en het ontstaan van leukemie en leukopenie.

Osteonecrose van de kaak, in het algemeen samenhangend met het trekken van tanden en/of lokale infectie (inclusief osteomyelitis) is gemeld bij kankerpatiënten met behandelingsschema's met daarin inbegrepen primair intraveneus toegediende bisfosfonaten. Veel van deze patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroiden. Osteonecrose van de kaak is ook gemeld bij osteoporosepatiënten die orale bisfosfonaten kregen.

Een tandonderzoek met geschikte preventieve tandheelkunde moet overwogen worden vóór de behandeling met bisfosfonaten bij patiënten met bijkomende risicofactoren (bijv. kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroiden, slechte mondhygiëne).

Tijdens de behandeling moeten deze patiënten zo mogelijk invasieve tandbehandelingen vermijden. Voor patiënten die osteonecrose van de kaak ontwikkelen tijdens de therapie met bisfosfonaten, kunnen tandheelkundige operaties de klachten verergeren. Voor patiënten waarvoor tandheelkundige operaties noodzakelijk zijn, zijn geen gegevens beschikbaar die aangeven of discontinueren van de behandeling met bisfosfonaten het risico van osteonecrose van de kaak vermindert. De klinische beoordeling door de behandelend arts dient de richtlijn te zijn

voor het behandelingsplan van elke patiënt, gebaseerd op een individuele afweging van de voor- en nadelen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voedingsmiddelen welke veel calcium bevatten zoals melk en melkproducten, reduceren de resorptie van Ostac tijdens orale toediening. Dit geldt evenzeer voor medicamenten die veel calcium, ijzer of magnesium bevatten en voor antacida.

Aminoglycosiden kunnen de calcium-reducerende werking van clodronaat versterken, zelfs als het gebruik hiervan reeds enige weken gestaakt is. Tevens kan gelijktijdig hypomagnesiëmie optreden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van clodronaat in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Ook de effecten in de dierproef geven onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Op grond van de farmacologische werkzaamheid is schadelijkheid bij gebruik tijdens de zwangerschap mogelijk. Ostac dient daarom niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap en bij het geven van borstvoeding.

In de geslachtsrijpe leeftijd dienen effectieve anticonceptieve maatregelen te worden genomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden naar frequentie gegroepeerd; de meest voorkomende eerst, met de volgende aanduidingen: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $\leq 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $\leq 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); onbekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens/post-marketing ervaring).

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden:

Allergische reactie, waaronder allergische huidreacties

Zeer zelden:

Bronchoconstrictie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zelden:

Hypocalciëmie

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak:

Misselijkheid en diarree (vooral aan het begin van de behandeling en bij hogere doses)

Nier- en urinewegaandoeningen:

Zelden:

Nierfunctie verminderd

Voorbijgaande proteïnurie onmiddellijk na intraveneuze infusie

Zeer zelden:

Acuut nierfalen is gemeld na intraveneuze injectie

Onderzoeken:

Zeer zelden:

Serumfosfaat verlaagd

Serum alkalische fosfatase verhoogd

Serum lactaatdehydrogenase verhoogd

Serum parathyroïdhormoon verhoogd

Serum transaminase verhoogd

Post-marketing ervaring:

Osteonecrose van de kaak is gemeld bij patiënten die behandeld worden met bisfosfonaten. De meerderheid van de meldingen heeft betrekking op kankerpatiënten, maar zulke gevallen zijn ook gemeld bij osteoporosepatiënten. Osteonecrose van de kaak hangt over het algemeen samen met het trekken van tanden en/of lokale infectie (inclusief osteomyelitis). De diagnose kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroiden en slechte mondhygiëne worden ook als risicofactoren beschouwd (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Vergiftiging met clodronaat is tot nu toe niet bekend.

Echter bij acute overdosis kunnen misselijkheid en braken verwacht worden, welke symptomatisch behandeld kunnen worden.

Hypocalciëmie kan ontstaan na inname van een grote hoeveelheid van het geneesmiddel als gevolg van haar calcium-complexvormende werking. Derhalve moet de therapie bestaan uit maatregelen die de hypocalciëmie bestrijden door toediening van calciumrijk voedsel (melk) of in ernstige gevallen door het intraveneus toedienen van calcium.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Clodronaat behoort tot de groep bisfosfonaten welke een specifieke werking op het botweefsel hebben.

Deze selectieve werking op botweefsel is gebaseerd op de hoge affiniteit van bisfosfonaten voor calciumfosfaatkristallen. Ze vormen complexe verbindingen met het hydroxyapatiet van het bot en veranderen de kristallijne structuur zodanig dat ontbinding van het kristal geremd wordt.

Clodronaat remt de osteolyse zowel *in vitro* als *in vivo*. Experimenteel geïnduceerde botdestructie, *in vivo* veroorzaakt door niet-functionerende gonaden, immobilisatie, corticosteroiden, heparine, retinoïden, tumoren of tumorextracten, wordt geremd.

Daar de inhibitie van de botdestructie *in vivo* en de fysisch-chemische eigenschappen op het hydroxyapatiet kristal niet gecorreleerd zijn, wordt aangenomen dat er een direct effect is op de botdestruerende osteoclasten.

Clodronaat geeft morfologische veranderingen van de osteoclasten zowel *in vitro* als *in vivo*, hetgeen suggereert dat de anti-osteolytische werking cellulair geïnduceerd is. Bovendien zijn talrijke biochemische effecten beschreven welke relevant zijn voor de remming van de botdestructie. In weefselkweek remmen bisfosfaten de werking van het parathormoon, 1,25 dihydroxycholecalciferol, prostaglandinen en lymphokinen op de calcium vrijmaking van het bot.

Het therapeutische effect van clodronaat bestaat uit de remming van botdestructie in ziekten met een verhoogde osteoclastische botafbraak, zoals door tumor geïnduceerde hypercalciëmie.

Clodronaat reduceert het serum calcium door remming van de verhoogde calcium-vrijmaking van het skelet.

Bij kankerpatiënten met botmetastasen lijkt clodronaat de progressie van botdestructie af te remmen. Behandeling met clodronaat lijkt tevens de ernst van de botpijn gunstig te beïnvloeden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De eiwitbinding van clodronaat is gering (ca 36%).

Na intraveneuze infusie van clodronaat wordt 80% van de stof binnen 48 uur onveranderd in de urine teruggevonden.

De totale klaring bedraagt 1,4 - 1,7 ml/min/kg.

Het distributievolume bedraagt ongeveer 25% van het totaal lichaamswater.

De distributie halfwaardetijd bedraagt ongeveer 1,9 uur (1,8 -2,0 uur); de terminale eliminatie halfwaardetijd bedraagt ongeveer 15 uur.

Wanneer de dosis verhoogd wordt neemt de opgenomen hoeveelheid clodronaat recht evenredig toe. De eliminatieconstanten, de totale klaring en het distributievolume veranderen hierbij niet.

Zoals bij alle bisfosfonaten is de absorptie in de darm van clodronaat na orale toediening laag (1 - 3%). Van de geabsorbeerde hoeveelheid wordt 80% binnen 24 uur door de nieren geklaard en de overgebleven 20% wordt gebonden aan bot.

Vanwege de hoge affiniteit voor calciumfosfaat werkt clodronaat selectief op het bot. Het preparaat wordt niet gemetaboliseerd, maar onveranderd in de urine uitgescheiden.

Het klinische effect van clodronaat is gebaseerd op een concentratie van de stof op de plaats van werking, namelijk het bot. De halfwaardetijd in het bot is afhankelijk van de bot turn-over-rate.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden

6. Farmaceutische eigenschappen

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ostac concentraat:

Water voor injecties, natriumwaterstofcarbonaat

Ostac 520:

Tablet: talk, maïszetmeel, magnesiumstearaat, microkristallijn cellulose, natriumzetmeelglycolaat.

Coating: methylhydroxypropyl-cellulose, poly(ethylacrylat, methylmethacrylaat), macrogol, lactose, talk, titaniumdioxide (E171), polysorbaat, natriumcitraat.2H₂O

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Ostac concentraat:

Om mogelijke gevallen van onverenigbaarheid te voorkomen, dient het concentraat alleen met een isotone natriumchloride oplossing te worden verdund.

Ostac 520:

Ostac 520 wordt met vloeistof ingenomen, echter niet met melk en niet tegelijk met antacida of medicamenten welke calcium, ijzer of magnesium bevatten.

6.3 Houdbaarheid

Ostac ampullen zijn stabiel gedurende tenminste twee jaar.

Ostac 520 filmomhulde tabletten zijn vijf jaar houdbaar.

De vervaldatum moet op de verpakking afgedrukt zijn.

Na de vervaldatum mag het preparaat niet meer gebruikt worden.

Het verdunde product is fysisch-chemisch stabiel gedurende 12 uur bij 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct na verdunnen te worden gebruikt, tenzij de wijze van verdunnen microbiologische contaminatie uitsluit. In dit laatste geval is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en conditie. Bewaring van het gereconstitueerde/bijgemende product in de koelkast wordt niet geadviseerd i.v.m. het risico op instabiliteit.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ostac ampullen en Ostac 520 niet in de koelkast of vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ostac concentraat:

5 kleurloze glazen ampullen, elk bevattend 10 ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

Ostac 520:

Verpakking van 30 filmomhulde tabletten in doordrukstrip (PVC/Al).

6.6. Instructies voor gebruik en verwerking

Ostac concentraat mag uitsluitend toegediend worden door middel van een langzaam lopend (minimaal 2 uur) intraveneus infuus. Voor dit doel wordt de inhoud van een ampul Ostac toegevoegd aan 500 ml isotone natriumchloride oplossing.

Ostac 520 dient met minimaal 250 ml vloeistof te worden ingenomen.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Roche Nederland B.V.
Postbus 44
3440 AA Woerden

8. Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen

Ostac, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie 30 mg/ml, RVG 13412
Ostac 520, filmomhulde tabletten 520 mg, RVG 18051

9. Datum van eerste vergunning/ hernieuwing van de vergunning

Ostac: 14 september 1990 /
Ostac 520: 16 september 1996 /

10. Datum van herziening van de tekst

Laatst gedeeltelijke herziening betreft 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8
9 januari 2008