



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Clodron 800 mg HEXAL® Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 1.000 mg Clodronsäure, Dinatriumsalz x 4 H₂O, entsprechend 800 mg Clodronsäure, Dinatriumsalz.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Filmtablette

Aussehen:
weiß, bikonvex, oblong, Bruchrille auf beiden Seiten. Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Osteolyse infolge von Knochenmetastasen solider Tumoren (z. B. Mamma-, Prostata-, Schilddrüsen-Karzinom) oder infolge hämatologischer Neoplasien (z. B. Plasmozytom).

Hypercalcämie infolge ausgedehnter Knochenmetastasierung oder durch maligne Tumore induzierte Knochenzerstörung ohne Knochenmetastasen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Clodronsäure, Dinatriumsalz wird vor allem über die Nieren ausgeschieden. Daher muss eine angemessene Hydratation während der Behandlung mit Clodronsäure, Dinatriumsalz gewährleistet und die Nierenfunktion sowie der Serum-Calcium-Spiegel vor und während der Behandlung überwacht werden.

Clodron 800 mg HEXAL Filmtabletten können entlang der Bruchkerbe geteilt werden, um die Einnahme zu erleichtern, wobei die beiden Hälften jedoch zum selben Verabreichungszeitpunkt einzunehmen sind. Die Tabletten dürfen vor der Einnahme aber nicht weiter zerkleinert oder aufgelöst werden.

Eine Tagesdosis von bis zu 1.600 mg sollte im Rahmen einer Einzeldosis eingenommen werden. Wenn höhere Tagesdosen erforderlich sind, sollte die Menge, die die 1.600 mg übersteigt, wie im Folgenden beschrieben zu einem späteren Zeitpunkt (als 2. Dosis) eingenommen werden.

Die tägliche Einmalgabe bzw. die 1. Gabe von 2 Einnahmen sollte bevorzugt morgens auf nüchternen Magen mit einem Glas Wasser erfolgen. Danach sollte der Patient für eine Stunde nichts essen, nichts trinken (außer Wasser) und keine anderen oral anzuwendenden Arzneimittel einnehmen.

Wenn eine 2. Gabe pro Tag erforderlich ist, sollte diese zwischen den Mahlzeiten erfolgen, und zwar mehr als 2 Stunden nach und 1 Stunde vor dem Essen, Trinken (außer Wasser) oder der Einnahme anderer oral einzunehmender Arzneimittel. Clodronsäure, Dinatriumsalz darf nicht zusammen mit Milch, Nahrungs- oder Arzneimitteln eingenommen werden, die Calcium oder andere zweiwertige Kationen enthalten, weil diese die Absorption von Clodronsäure, Dinatriumsalz beeinträchtigen.

Die Behandlungsdauer beträgt im Allgemeinen 6 Monate und kann in Abhängigkeit von der Entwicklung des Krankheitsbildes verlängert werden.

Ebenso kann es notwendig werden, die Behandlung nach einer Therapie-Unterbrechung wieder aufzunehmen.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten vor.

Ältere Patienten

Es gibt keine besonderen Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten. Klinische Studien schlossen Patienten über 65 Jahre ein. Es wurden keine Nebenwirkungen berichtet, die für die Altersgruppe spezifisch sind.

Erwachsene Patienten mit normaler Nierenfunktion

Behandlung der Hypercalcämie infolge einer bösartigen Erkrankung

Für die Behandlung von Hypercalcämie aufgrund einer bösartigen Erkrankung wird intravenös anzuwendendes Clodronsäure, Dinatriumsalz empfohlen. Wird dennoch eine orale Therapie angewandt, sollte eine hohe Anfangsdosis von 2.400 mg oder 3.200 mg eingenommen werden und diese kann - je nach individuellem Ansprechen auf die Behandlung - allmählich auf 1.600 mg verringert werden, um den Calcium-Serumspiegel möglichst lange in normalen Größenordnungen zu halten.

Behandlung der Osteolyse infolge einer bösartigen Erkrankung

Wenn eine gesteigerte Knochenresorption ohne Hypercalcämie durch orale Therapie behandelt wird, ist die Dosis dem individuellen Bedarf anzupassen. Empfohlen wird eine Anfangsdosis von einmal täglich

1.600 mg. Wenn klinisch notwendig, kann die Dosis gesteigert werden. Sie sollte allerdings 3.200 mg täglich nicht übersteigen.

Sollte eine Hypocalcämie auftreten, sollte die Dosis von Clodron HEXAL dem individuellen Bedarf entsprechend reduziert werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Clodronsäure, Dinatriumsalz wird vor allem über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist Clodron HEXAL mit besonderer Vorsicht anzuwenden. Die tägliche Dosis sollte 1.600 mg nicht dauerhaft überschreiten.

Es wird empfohlen, die Clodronsäure-Dosierung wie folgt zu reduzieren:

Grad der Niereninsuffizienz	Creatinin-Clearance, ml/min	Dosis
Leicht	50-80 ml/min	1.600 mg täglich (keine Dosisreduktion empfohlen)
Mittelgradig	30-50 ml/min	1.200 mg täglich
Schwer*	< 30 ml/min	800 mg täglich

* Für Patienten mit Niereninsuffizienz mit einer Creatinin-Clearance unter 10 ml/min unter Behandlung mit oralem Clodronsäure, Dinatriumsalz sind keine pharmakokinetischen Daten vorhanden. In solchen Fällen sollte eine Behandlung mit Clodronsäure, Dinatriumsalz vermieden werden, ausgenommen im Falle einer Kurzzeitbehandlung bei Vorliegen einer rein funktionellen Niereninsuffizienz, die durch erhöhte Serum-Calcium-Spiegel verursacht wurde.

Art der Anwendung

Clodron HEXAL wird mit reichlich Flüssigkeit, jedoch nicht mit Milch oder anderen calciumreichen Flüssigkeiten, eingenommen.

Ferner sollte Clodron HEXAL nicht gleichzeitig mit Antazida und Arzneimitteln eingenommen werden, die Calcium, Eisen, Magnesium oder andere bivalente Kationen enthalten, da so die Resorption von Clodron HEXAL nach oraler Gabe vermindert wird (siehe Abschnitt 4.5).

Die Tagesdosis oder die 1. von 2 Einzeldosen sollte auf einmal, z. B. morgens nüchtern (1 Stunde vor dem Frühstück) oder vor dem Schlafengehen (mindestens 2 Stunden nach dem Abendessen), mit einem Glas Wasser eingenommen werden.



Der Patient darf 1 Stunde lang vor und nach Verabreichung von Clodron HEXAL nichts essen, trinken (außer Wasser) oder andere Arzneimittel einnehmen.

Bei Magen-Darm-Unverträglichkeit kann die Tagesdosis auch in 2 Einzelgaben verabreicht werden.

Wird die Tagesdosis durch 2 Einzelgaben erreicht, so wird die erste Einzelgabe wie oben empfohlen eingenommen. Die zweite Einzelgabe sollte zwischen den Mahlzeiten, mehr als zwei Stunden nach und eine Stunde vor der Einnahme einer Mahlzeit, einer Flüssigkeitsaufnahme (außer Wasser) oder anderen oralen Arzneimitteln erfolgen.

Die Dauer der Anwendung ist abhängig vom Krankheitsverlauf. Die Behandlung mit Clodron HEXAL ist in der Regel eine Langzeittherapie.

Im Allgemeinen beträgt die Behandlungsdauer 6 Monate, sie kann jedoch je nach Krankheitszustand verlängert werden. Es kann ebenso nötig sein, die Behandlung nach einem behandlungsfreien Zeitraum wieder aufzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Clodron HEXAL darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Bisphosphonate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei gleichzeitiger Gabe von anderen Bisphosphonaten
- während der Schwangerschaft und Stillzeit.

Wie andere Bisphosphonate ist Clodronsäure bei Patienten mit Missbildungen der Speiseröhre, die die ösophageale Leerung verzögern, wie Stenose oder Achalasie, kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.4).

Clodron HEXAL sollte nicht an Kinder verabreicht werden, da keine Erfahrungen über die Anwendung an Kindern vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit Clodronsäure, Dinatriumsalz muss auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. Dies ist insbesondere bei der Verabreichung von Clodronsäure, Dinatriumsalz als intravenöse Infusion und bei der Behandlung von Patienten mit Hypercalcämie oder mit Nierenfunktionsstörungen zu beachten.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist bei der Anwendung von Clodron HEXAL Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.2).

Die Nierenfunktion ist unter der Therapie mit Clodronsäure, Dinatriumsalz durch Kontrolle des Serum-Creatinin-, des Serum-Calcium- und des Phosphat-Spiegels vor und während der Behandlung zu überwachen. Die intravenöse Verabreichung von Dosierungen, die deutlich höher als die empfohlenen Dosierungen liegen, kann zu schweren Nierenschädigungen führen, insbesondere wenn die Infusionsrate zu hoch ist.

In klinischen Studien sind asymptomatische reversible Erhöhungen der Transaminasen ohne Änderung bei weiteren Leberfunktionstests aufgetreten (siehe auch Abschnitt 4.8). Unter der Therapie mit Clodronsäure, Dinatriumsalz sind regelmäßige Kontrollen der Leberfunktion, des Blutbildes sowie des Serum-Phosphat-Spiegels vorzunehmen.

Der Serum-Calcium-Spiegel ist mindestens in Abständen von 4 Wochen zu kontrollieren.

Tritt eine Hypocalcämie auf, sollte die Dosis von Clodron HEXAL dem individuellen Bedarf entsprechend reduziert werden.

Kieferknochennekrosen

Bei Krebspatienten, die im Rahmen eines Behandlungsschemas Bisphosphonate sowohl intravenös als auch oral erhielten, wurde eine Osteonekrose des Kiefers, in der Regel assoziiert mit Zahnextraktion und/oder lokaler Infektion (einschließlich Osteomyelitis), berichtet. Ein großer Teil dieser Patienten erhielt darüber hinaus Chemotherapeutika und Kortikosteroide.

Bei Patienten mit anderweitigen gleichzeitig vorliegenden Risikofaktoren (z. B. Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Kortikosteroide, schlechte Mundhygiene) ist vor der Behandlung mit Bisphosphonaten eine präventive Zahnbehandlung in Betracht zu ziehen. Unter der Behandlung mit Bisphosphonaten sind invasive zahnmedizinische Eingriffe zu vermeiden.

Bei Patienten, die unter der Bisphosphonattherapie eine Osteonekrose des Kiefers entwickeln, kann sich der Zustand durch einen zahnmedizinischen Eingriff verschlechtern. Für Patienten, die eine Zahnbehandlung benötigen, liegen keinerlei Daten vor, die Aufschluss darüber geben, ob ein Abbruch der Bisphosphonatbehandlung das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers verringert.

Der Behandlungsplan jedes einzelnen Patienten sollte sich an der klinischen Beurteilung des behandelnden Arztes basierend auf einer individuellen Nutzen/Risikoabwägung orientieren.

Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs

Bei der Anwendung von Bisphosphonaten wurde über Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs berichtet, und zwar hauptsächlich im Zusammenhang mit Langzeitbehandlungen. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Knochennekrose des äußeren Gehörgangs zählen die Anwendung von Steroiden und chemotherapeutischen Behandlungen und/oder lokale Risikofaktoren wie z. B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Knochennekrose des äußeren Gehörgangs sollte bei Patienten, die Bisphosphonate erhalten und mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohreninfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

Gastrointestinale Irritation

Oral verabreichte Bisphosphonate können lokale Irritationen der oberen Magen-Darm-Schleimhaut hervorrufen. Aufgrund dieser möglichen reizenden Wirkungen und der Möglichkeit der Verschlimmerung der Grundkrankheit ist Vorsicht geboten, wenn Clodronsäure an Patienten mit aktiven Problemen im oberen Magen-Darm-Trakt (z. B. bekanntem Barrett-Ösophagus, Dysphagie, anderen ösophagealen Erkrankungen, Gastritis, Zwölffingerdarm-entzündung oder Geschwüren) verabreicht wird.

Unerwünschte Ereignisse wie Ösophagitis, ösophageale Ulzerationen und ösophageale Erosionen, die in manchen Fällen schwer verlaufen und einen Krankenhausaufenthalt nötig machten, selten mit Blutungen oder gefolgt von ösophagealer Stenose oder Perforation, wurden bei Patienten berichtet, die mit oralen Bisphosphonaten behandelt wurden. Das Risiko von schweren ösophagealen unerwünschten Ereignissen scheint größer zu sein bei Patienten, die die Dosierungsanweisung nicht einhalten und/oder weiter orale Bisphosphonate einnehmen, nachdem sie Symptome entwickelt haben, die auf eine ösophageale Reizung hindeuten. Patienten sollten die Hinweise zur Dosierung besonders beachten und in der Lage sein, diese zu befolgen.

Ärzte sollten durch jedes Anzeichen oder Symptom, das auf eine mögliche ösophageale Reaktion hinweist, alarmiert sein und Patienten sollten angewiesen werden, die Behandlung mit Clodronsäure abzusetzen und ärztlichen Rat einzuholen, wenn sie eine Dysphagie, Odynophagie, retrosternale Schmerzen oder erstmals auftretendes oder verschlimmertes Sodbrennen entwickeln.

Obwohl in kontrollierten klinischen Studien kein erhöhtes Risiko beobachtet



wurde, gab es nach der Markteinführung Berichte über Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre nach Anwendung von oralen Bisphosphonaten, einige davon waren schwer und mit Komplikationen verbunden.

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leistenschmerzen oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie-Fraktur in bildgebenden Verfahren Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls untersucht werden. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen ist ebenfalls berichtet worden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Betracht gezogen werden.

Während einer Behandlung mit Bisphosphonaten sollte den Patienten geraten werden, über jegliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Clodron HEXAL nicht einnehmen.

Hinweis für Diabetiker

1 Filmtablette enthält weniger als 0,01 BE.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Clodronsäure darf nicht gleichzeitig mit anderen Bisphosphonaten angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clodronsäure, Dinatriumsalz mit nicht steroidalen entzündungshemmenden Analgetika (NSAIDs), meist Diclofenac, wurde über

eine damit zusammenhängende Nierenfunktionsstörung berichtet.

Die Calciumspiegel-senkende Wirkung von Clodronsäure, Dinatriumsalz kann durch eine gleichzeitige und auch eine bis zu mehrere Wochen zeitlich versetzte Gabe von Aminoglykosiden verstärkt werden. In Einzelfällen wurden schwere Hypocalcämien beobachtet. Auf eine möglicherweise zusätzlich vorliegende Hypomagnesiämie ist zu achten.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Clodronsäure, Dinatriumsalz mit Estramustinphosphat wurde ein Anstieg der Estramustinkonzentration im Serum von bis zu 80 % beobachtet.

Clodronsäure, Dinatriumsalz bildet mit zweiwertigen Kationen schwerlösliche Komplexe. Daher sollte Clodronat intravenös nicht mit Lösungen verabreicht werden, die divalente Kationen enthalten (z. B. Ringer-Lösung). Außerdem sollte Clodronsäure, Dinatriumsalz nicht mit Nahrungs- oder Arzneimitteln eingenommen werden, die divalente Kationen enthalten (z. B. Antazida oder Eisenpräparate).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft

Obwohl Clodronsäure, Dinatriumsalz bei Tieren plazentagängig ist, ist nicht bekannt, ob es auch beim Menschen auf den Fötus übergeht. Außerdem ist nicht bekannt, ob Clodronsäure, Dinatriumsalz Schaden am Fötus verursachen oder die Reproduktionsfähigkeit beim Menschen beeinflussen kann. Zur Anwendung bei schwangeren Frauen sind nur begrenzte Daten verfügbar. Die Anwendung von Clodron HEXAL ist während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine effektive Verhütungsmethode anwenden, nicht zu empfehlen.

Stillzeit

Ob Clodronsäure, Dinatriumsalz in die Muttermilch übergeht, ist nicht bekannt. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Während einer Behandlung mit Clodron HEXAL sollte abgestillt werden.

Fertilität

In Tierstudien verursachte Clodronsäure, Dinatriumsalz keinen Schaden am Fötus, aber hohe Dosierungen führten zu einer Abnahme der männlichen Fertilität. Es liegen keine klinischen Daten zu Auswirkungen von Clodronsäure, Dinatriumsalz auf die Fertilität beim Menschen vor. Für die Anwendung von Clodron HEXAL während der Schwangerschaft und der Stillzeit siehe entsprechende Abschnitte.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind nicht bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung ist Diarrhö, die in der Regel mild und häufiger bei höherer Dosierung auftritt.

In einer randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie zur Untersuchung der Prävention von Skeletmetastasen bei primärem, operablem Mammakarzinom wurden 1.079 Patientinnen im Hinblick auf die Sicherheit beurteilt. Nicht-schwerwiegende Diarrhö trat als einziges unerwünschtes Ereignis signifikant häufiger in der Clodronatgruppe (1.600 mg täglich über 2 Jahre) als in der Placebogruppe auf. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 5.592 Patienten im Alter von mindestens 75 Jahren, die Clodronsäure, Dinatriumsalz 800 mg täglich über 3 Jahre zur Prävention osteoporotischer Frakturen erhielten, traten lediglich Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen häufiger als unter Placebo auf.

Diese Nebenwirkungen können sowohl im Zusammenhang mit einer oralen als auch einer intravenösen Behandlung auftreten, wobei sich allerdings die Häufigkeit der Reaktionen unterscheiden kann.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

siehe Tabelle 1: Nebenwirkungen (Seite 4)

Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion sowie deren Synonyme und in Zusammenhang stehende Erkrankungen zu beschreiben. Der Begriff für unerwünschte Arzneimittelreaktionen im Kapitel Nebenwirkungen basiert auf der MedDRA-Version 8.1.

Erfahrungen seit der Markteinführung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Beeinträchtigung der Atemwegsfunktion bei Patienten mit Acetylsalicylsäure-empfindlichem Asthma. Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich als Atemwegserkrankung manifestieren.



Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse / Häufigkeit	Häufig	Selten	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypocalcämie, asymptomatisch	Hypocalcämie, symptomatisch Erhöhtes Parathormon im Serum assoziiert mit vermindertem Serumcalcium Alkalische Phosphatase im Serum erhöht*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö** Übelkeit** Erbrechen**		
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasen erhöht, in der Regel innerhalb des Normalbereichs	Transaminasen auf mehr als das Doppelte der Obergrenze des Normalbereichs erhöht, ohne andere assoziierte Leberfunktionsstörung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Überempfindlichkeitsreaktion, die sich als Hautreaktion manifestiert	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)

* bei Patienten mit metastasierter Erkrankung, auch infolge Leber- oder Knochenerkrankung
** gewöhnlich leicht ausgeprägt

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Einschränkung der Nierenfunktion (Anstieg des Serum-Creatinins und Proteinurie), schwere Nierenschädigung, insbesondere nach schneller intravenöser Infusion hoher Clodronsäure, Dinatriumsalz Dosen (für Hinweise zur Dosierung siehe Abschnitt 4.2 unter „Patienten mit Niereninsuffizienz“).

Es liegen Einzelfallberichte über Niereninsuffizienz vor, in seltenen Fällen mit tödlichem Ausgang, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR, meist Diclofenac.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Es liegen Einzelfallberichte über Osteonekrose des Kiefers vor, hauptsächlich bei Patienten, die zuvor mit Amino-Bisphosphonaten wie Zoledronat und Pamidronat behandelt wurden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Schwere Knochen-, Gelenk- oder Muskelschmerzen wurden bei Patienten, die mit Clodronsäure, Dinatriumsalz behandelt wurden, berichtet. Jedoch waren solche Berichte selten und in randomisierten, placebokontrollierten Studien zeigen sich keine Unterschiede zwischen Patienten unter Gabe von Placebo und Patienten unter Gabe von Clodronsäure, Dinatriumsalz. Der Zeitpunkt des Auftretens der Sympto-

me variierte von Tagen bis zu mehreren Wochen nach Beginn der Behandlung mit Clodronsäure, Dinatriumsalz. Nach Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet (Häufigkeit selten): Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)

Erkrankungen des Auges
Seit der Markteinführung wurden Fälle von Uveitis bei Behandlung mit Clodronsäure, Dinatriumsalz berichtet. Folgende Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit anderen Bisphosphonaten berichtet: Konjunktivitis, Episkleritis und Skleritis. Konjunktivitis wurde unter Clodronsäure, Dinatriumsalz-Behandlung nur bei einem Patienten berichtet, der gleichzeitig auch mit einem anderen Bisphosphonat behandelt wurde. Bisher wurden Episkleritis und Skleritis unter Clodronsäure, Dinatriumsalz nicht berichtet (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine

kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde über erhöhte Serumkreatininspiegel und Nierenfunktionsstörung nach intravenöser Infusion von hohen Clodronsäure-Dosen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Ein Fall von absolutem Nierenversagen und Leberschädigung wurde nach versehentlicher Einnahme von 20.000 mg (50x400 mg) Clodronsäure berichtet. Weitere Vergiftungen mit Clodronsäure sind bisher nicht bekannt geworden. Es muss jedoch mit Übelkeit und Erbrechen gerechnet werden.

Die Therapie besteht in symptomatischen Maßnahmen.

Bei Aufnahme einer größeren Substanzmenge kann es infolge der Calciumkomplexierenden Wirkung der Substanz zur Hypocalcämie kommen. Die Therapie besteht in der Behebung der Hypocalcämie, z. B. durch Gabe calciumreicher Nahrung (Milch) oder in schweren Fällen durch intravenöse Gabe von Calcium.

Die Nierenfunktion sowie der Serum-Calcium-Spiegel sollte überwacht und für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollte gesorgt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate
ATC-Code: M05BA02

Die Clodronsäure gehört zur Stoffklasse der Bisphosphonate, die spezifisch auf den Knochen wirken. Diese selektive Wirkung auf das Knochengewebe beruht auf der hohen Affinität der Bisphosphonate zu den Calciumsalzen des Knochens. Bisphosphonate hemmen die Aktivität der Osteoklasten, der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht geklärt.

In vivo verhindert Clodronsäure die durch Ausfall der Gonadenfunktion, Immobilisation, Kortikosteroide, Heparin, Parathormone, Retinoide, Tumore oder Tumor-



produkte experimentell induzierte Knochenzerstörung.

Weiterhin wurde durch kinetische Studien mit ⁴⁵Ca, durch die Hydroxyprolinausscheidung sowie durch die Freisetzung von zuvor in das Skelett eingelagertem radioaktiv markiertem Tetracyclin auch die Hemmung der endogenen Knochenresorption nachgewiesen.

In Konzentrationen, die zur Hemmung der Osteolyse führen, hat Clodronsäure keine Wirkung auf die normale Mineralisation des Knochens.

Bei hypercalcämischen Patienten kam es nach intravenöser Anwendung von Clodronsäure zu einer Abnahme der Serum-Calcium-Spiegel. Eine Normocalcämie wurde nach 2-5 Tagen erreicht. In den meisten Fällen lag die Wirkdauer bei ca. 2-3 Wochen.

Bei normocalcämischen Patienten wurde die antiosteolytische Wirkung von Clodronsäure anhand der Abnahme der Calcium- und Hydroxyprolin-Ausscheidung im Urin nachgewiesen.

Clodronsäure wirkt auch schmerzlindernd bei Knochenzerstörung aufgrund von Tumoren und verringert die Wahrscheinlichkeit von Frakturen bei solchen Patienten. Bei Langzeitgabe von Clodronsäure ist die Bildung neuer und das Wachstum bereits bestehender osteolytischer Läsionen verringert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Wie bei allen Bisphosphonaten ist die intestinale Resorption von Clodronsäure nach oraler Verabreichung gering. Von der resorbierten Menge werden ca. 70 % durch die Nieren ausgeschieden und die übrigen 30 % vorwiegend an Knochengewebe gebunden. Wegen der hohen Affinität zu Calcium-Salzen des Knochens wirkt die Clodronsäure selektiv auf den Knochen. Die Substanz wird nicht metabolisiert, sondern unverändert im Urin ausgeschieden. Bei der Bestimmung der Serum-Konzentration von Clodronsäure über mindestens 24 Std. werden mehrere Halbwertszeiten beobachtet, die auf ein Mehrkompartimentverhalten hinweisen. Die Halbwertszeiten liegen im Bereich von 1-16 Std. Die über die Urinausscheidung berechnete Halbwertszeit liegt bei 10-13 Std. Aufgrund dieser Halbwertszeiten und der Langzeitbeobachtungen ist bei der empfohlenen Tagesdosis mit keiner Akkumulation im Serum zu rechnen. Eine Sättigungsdosis ist nicht notwendig. Aufgrund der geringen Resorption wird jedoch mit initial intravenöser Verabreichung eine stärkere und schnellere Wirkung erreicht.

Die klinische Wirkung der Clodronsäure beruht auf der Konzentration der Substanz am Wirkort, d. h. im Knochengewebe. Die Halbwertszeit im Knochen ist abhängig von dessen Umbaurate. Wenn beim Knochenabbau die an Knochengewebe gebundene Substanz freigesetzt wird, entstehen am Ort der Osteolyse hohe lokale Konzentrationen, die eine direkte Wirkung auf die knochenresorbierenden Osteoklasten und andere knochenabbauende Zellen ausüben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute, subchronische und chronische Toxizität

Experimentelle Untersuchungen zur akuten, subchronischen und chronischen Toxizität zeigten keine spezifische Toxizität (siehe auch Abschnitt 4.8).

Kanzerogenität und Mutagenität

Kanzerogenitätsstudien an Maus und Ratte erbrachten keinen Hinweis auf ein karzino- genes Potenzial bei Dosen, die eine gering- gradige Toxizität und eine deutliche Ver- änderung der Knochenstruktur aufwiesen (d. h. bis zu 200 mg/kg/Tag bei Ratten und bis zu 400 mg/kg/Tag bei Mäusen).

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

Reproduktionstoxizität

In tierexperimentellen Studien zeigte Clodronsäure keine fetotoxische Wirkung, verringerte in hohen Dosen jedoch männliche Fertilität. Nach einmonatiger subkutaner Gabe von Clodronsäure an neugeborene Ratten wurden osteopetro- seähnliche Knochenveränderungen fest- gestellt, die mit der pharmakologischen Wirkung von Clodronsäure in Zusam- menhang stehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Mikrokristalline Cellulose
- Croscarmellose-Natrium
- Glyceryl-(mono,tri)docosanoat
- Hypromellose
- Lactose-Monohydrat
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Macrogol 4.000
- Povidon 40.000
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Titandioxid

Hinweise für Diabetiker siehe Abschnitt 4.4

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminiumblister

Originalpackungen mit 60 und 120 Film- tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

47282.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
11. Januar 2002

*Datum der letzten Verlängerung der Zu-
lassung*

13. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig