ESTEVE

Ostac® 520 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ostac® 520 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 520 mg Clodronsäure, Dinatriumsalz (als Clodronsäure, Dinatriumsalz Tetrahydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat; Natrium (3,6 mmol pro Filmtablette)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette
Weiße, längliche Filmtabletten mit beidseitiger Bruchrille und der Prägung „E9“ auf einer Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Osteolyse infolge von Knochenmetastasen solider Tumoren (Mammakarzinom) oder infolge hämatologischer Neoplasien (Plasmozytom).
Hyperkalzämie infolge ausgedehnter Knochenmetastasierung oder durch maligne Tumoren induzierte Knochenzerstörung ohne Knochenmetastasen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Clodronsäure wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Während der Behandlung ist daher auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Der Patient soll zur Vermeidung von Oberbauchbeschwerden Ostac® 520 mg nur in aufrechter Position einnehmen.

Dosierung
Die Tagesdosis beträgt im Allgemeinen 2 Filmtabletten. Im Einzelfall kann eine höhere Tagesdosis – bis maximal 4 Filmtabletten – notwendig sein.

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

Die Dauer der Anwendung ist abhängig vom Krankheitsverlauf. Die Behandlung mit Ostac® 520 mg ist in der Regel eine Langzeittherapie.

Patienten mit Niereninsuffizienz
Clodronsäure wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bei der Anwendung von Clodronsäure Vorsicht geboten.

Siehe oben stehende Tabelle

Kinder
Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern wurde bisher nicht nachgewiesen.

Art der Anwendung
Die Tagesdosis von 1040 mg sollte auf einmal eingenommen werden. Wenn höhere Tagesdosen verwendet werden, sollte der Teil der Dosis über 1040 mg separat (als zweite Dosis) eingenommen werden (siehe unten).

Es wird empfohlen, die Clodronsäure Dosis wie folgt zu reduzieren:

Grad der Niereninsuffizienz	Kreatinin-Clearance, ml/min	Dosis
Mild	50 – 80 ml/min	1040 mg täglich (keine Dosisreduzierung empfohlen)
Mäßig	30 – 50 ml/min	75 % der empfohlenen täglichen Dosis (780 mg)
Schwer*	< 30 ml/min	50 % der empfohlenen täglichen Dosis (520 mg)

* Für oral eingenommene Clodronsäure liegen keine pharmakokinetischen Daten bei niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min vor. Die Verwendung in solchen Fällen, außer der kurzzeitige Einsatz bei rein funktioneller Niereninsuffizienz verursacht durch erhöhte Serumkalziumkonzentration, sollte vermieden werden.

Die einzelne Tagesdosis und die erste Dosis von zweien sollte am besten morgens auf nüchternen Magen mit einem Glas Wasser eingenommen werden. Der Patient sollte danach für eine Stunde auf Essen, Trinken (außer Leitungswasser) und jegliche andere orale Medikamente verzichten.

Bei zwei Dosen sollte die erste Dosis wie oben empfohlen eingenommen werden. Die zweite Dosis sollte zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden, mehr als zwei Stunden nach und eine Stunde vor dem Essen, Trinken (außer Leitungswasser) oder der Einnahme anderer oraler Medikamente.

Clodronsäure sollte auf keinen Fall mit Milch, Nahrungsmitteln oder Medikamenten, die Kalzium oder andere zweiwertige Kationen enthalten, eingenommen werden, da sie die Absorption von Clodronsäure beeinträchtigen.

4.3 Gegenanzeigen

Ostac® 520 mg darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min oder einem Serumkreatinin über 5 mg/dl mit Ausnahme der kurzfristigen Anwendung bei rein funktioneller Einschränkung der renalen Clearance durch Hyperkalzämie,
- bei schweren akuten Entzündungen des Gastrointestinaltraktes,
- bei gleichzeitiger Behandlung mit 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 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist während der Behandlung zu achten. Dies ist besonders wichtig, wenn Clodronsäure an Patienten mit Hyperkalzämie oder eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht wird.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist bei der Anwendung von Clodronsäure Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).
Vor und während der Therapie mit Ostac® 520 mg sind bei allen Patienten regelmäßige Kontrollen (alle 4 Wochen) des Serumkreatinins zur Beurteilung der Nierenfunktion vorzunehmen. In klinischen Studien sind asymptomatische, reversible Erhöhungen der Transaminasen aufgetreten, ohne Veränderungen anderer Leberwerte.
Vor und während der Behandlung sollen das Serumkalzium sowie das Serumphosphat, die Leberfunktionsparameter (AP, LDH und Transaminasen) und das Blutbild überprüft werden.

Bei Auftreten einer Hypokalzämie sollte die Dosis 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.

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, Zwölffingerdarmentzündung oder Geschwüren) verabreicht wird.

Unerwünschte Ereignisse wie Ösophagitis, ösophageale Ulzerationen und ösophageale Erosionen, die in manchen Fällen schwer verliefen 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, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ostac® 520 mg nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält 83,4 mg Natrium pro Filmtablette, entsprechend 4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nahrungsmittel mit hohem Kalziumgehalt, z.B. Milch und Milchprodukte, vermindern die Resorption von Clodronsäure nach oraler Gabe. Das Gleiche bewirken auch Arzneimittel mit einem hohen Gehalt an Kalzium, Eisen oder Magnesium (z.B. Antazida).

Die gleichzeitige Behandlung mit anderen Bisphosphonaten ist kontraindiziert.
Es gibt Berichte, dass eine gleichzeitige Anwendung von Clodronsäure und NSAIDs (vor allem Diclofenac) Nierenfunktionsstörungen hervorruft.
Über einen Anstieg der Serumkonzentration von Estramustinphosphat um bis zu 80 % wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Estramustinphosphat und Clodronsäure berichtet.

Die kalziumsenkende Wirkung von Clodronsäure kann durch eine gleichzeitige und auch eine bis zu mehreren Wochen zeitlich versetzte Gabe von Aminoglykosiden verstärkt werden. In Einzelfällen wurden schwere Hypokalzämien beobachtet. Auf eine möglicherweise zusätzlich vorliegende Hypomagnesiämie ist zu achten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität
Clodronsäure verursachte keine fetalen Schäden in Tierversuchen, aber höhere Dosen verringerten die männliche Fruchtbarkeit.
Es liegen keine klinischen Daten über die Wirkung von Clodronsäure auf die Fruchtbarkeit beim Menschen vor.

Schwangerschaft und Stillzeit
Clodronsäure darf während Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden, da nachteilige Effekte auf den Fötus bzw. den Säugling nicht ausgeschlossen werden können (siehe Abschnitt 4.3).
Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich einer wirksamen Kontrazeption unterziehen.

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

Ostac® 520 mg hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle auf Seite 3

Erfahrungen nach Markteinführung

- Augenerkrankungen
  Uveitis wurde nach der Markteinführung mit Clodronsäure berichtet. Die folgenden Reaktionen wurden bei anderen Bisphosphonaten berichtet: Konjunktivitis, Episkleritis und Skleritis. Eine Konjunktivitis unter Clodronsäure wurde nur bei einem Patienten berichtet, der gleichzeitig mit einem anderen Bisphosphonat behandelt wurde. Episkleritis und Skleritis wurden bisher für Clodronsäure nicht berichtet (Bisphosphonat-Klasseneffekt).
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
  Verschlechterung der Lungenfunktion bei Patienten mit Acetylsalicylsäure-sensitivem Asthma. Überempfindlichkeitsreaktionen manifestieren sich in Form von respiratorischen Störungen.
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege
  Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Erhöhung des Serum-Kreatinins und Proteinurie), schwere Nierenschäden vor allem nach schneller intravenöser Infusion von hohen Dosen.
  Einzelfälle von Nierenversagen, in seltenen Fällen mit tödlichem Ausgang, wurden berichtet besonders bei gleichzeitiger Einnahme von NSAIDs (vor allem Diclofenac).
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
  Es liegen vereinzelte Berichte über Osteonekrose des Kiefers vor, hauptsächlich bei Patienten, die zuvor mit Amino-Bisphosphonaten wie Zoledronat und Pamidronat behandelt wurden (siehe auch Abschnitt 4.4).
  Starke Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen wurden bei Patienten, die Clodronsäure genommen haben, gemeldet. Jedoch waren solche Berichte selten und in randomisierten Placebo-kontrollierten Studien waren keine Unterschiede zwischen Placebo und Verum behandelten Patienten erkennbar. Das Auftreten dieser Symptome variierte von Tagen bis einigen Monaten nach Beginn der Clodronsäure-Behandlung.

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

Systemorganklasse	**Häufig** (≥ 1/100, < 1/10)	**Selten** (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	**Sehr selten** (< 1/10.000)	**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	asymptomatische Hypokalzämie	symptomatische Hypokalzämie; Zunahme des Serum-Parathormons assoziiert mit verringertem Serum-Kalzium; Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum*		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö[$], Übelkeit[$] und Erbrechen[$]			Reizung der Schleimhäute des oberen Gastrointestinaltraktes, Ösophagitis, ösophageale Ulzera, ösophageale Erosionen, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre[#]
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Transaminasen im Serum, in der Regel im normalen Bereich	Erhöhung der Transaminasen im Serum, um mehr als das Zweifache des normalen Bereichs ohne assoziierte andere Leberfunktionsanomalien		
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautreaktionen)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)	Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Verschlechterung der Nierenfunktion		
Untersuchungen			Verminderung des Serum-Phosphat-Spiegels; Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum	

* Bei Patienten mit metastatischer Erkrankung, kann auch durch eine Leber- und Knochenerkrankung bedingt sein.
[$] Gewöhnlich mild
[#] Einige schwerwiegend und mit Komplikationen

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

– Symptome
Es muss mit Übelkeit und Erbrechen gerechnet werden.
Bei Aufnahme einer größeren Substanzmenge kann es infolge der kalziumkomplexierenden Wirkung der Substanz zu einer Hypokalzämie kommen.
Ein Anstieg des Serumkreatinins und Nierenfunktionsstörungen wurden mit hohen intravenösen Dosen von Clodronsäure gemeldet. Ein Fall von Nierenversagen und Leberschaden wurde nach versehentlicher Einnahme von 20.000 mg (50 × 400 mg) Clodronsäure berichtet.

– Therapie
Die Therapie einer Überdosierung sollte symptomatisch erfolgen. Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten. Die Nieren- und Leberfunktion sowie das Serumkalzium sollten überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate, ATC-Code: M05BA02

Die Clodronsäure gehört zur Stoffklasse der stickstofffreien Bisphosphonate, die spezifisch auf den Knochen wirken. Diese selektive Wirkung auf das Knochengewebe beruht auf der hohen Affinität der Bisphosphonate zu den Kalziumsalzen des Knochens. *In vitro* führt Clodronsäure im Osteoklasten zur Bildung schwer hydrolysierbarer zytotoxisch wirkender ATP-Analoga und dadurch zu einer verringerten Knochenresorption bei unbeeinträchtigter Knochenneubildung.

In vivo verhindert Clodronsäure die durch Ausfall der Gonadenfunktion, Immobilisation, Corticosteroide, Heparin, Parathormone, Retinoide, Tumore oder Tumorprodukte experimentell induzierte Knochenzerstörung. Weiterhin wurde durch kinetische Studien mit ^{45}Ca, durch die Hydroxyprolinausscheidung sowie durch die Freisetzung von zuvor in das Skelett eingelagertem radioaktiv markiertem Tetrazyklin 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 hyperkalzämischen Patienten kam es nach intravenöser Anwendung von Clodronsäure zu einer Abnahme der Serum-Kalzium-Spiegel. Eine Normokalzämie wurde nach 2 bis 5 Tagen erreicht. In den meisten Fällen lag die Wirkdauer bei ca. 2 bis 3 Wochen.

Bei normokalzämischen Patienten wurde die antiosteolytische Wirkung von Clodronsäure anhand der Abnahme der Kalzium- und Hydroxyprolinausscheidung 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

Niere ausgeschieden und die übrigen 30 % vorwiegend an Knochengewebe gebunden.

Wegen der hohen Affinität zu Kalzium-Salzen des Knochens wirkt die Clodronsäure selektiv auf den Knochen. Die Substanz wird nicht metabolisiert, sondern unverändert im Urin ausgeschieden.

Bei der Bestimmung der Serumkonzentration von Clodronsäure über mindestens 24 Std. werden mehrere Halbwertszeiten beobachtet, die auf ein Mehrkompartimentverhalten hinweisen. Die Halbwertszeiten liegen im Bereich von 1 bis 16 Std. Die über die Urinausscheidung berechnete Halbwertszeit liegt bei 10 bis 13 Stunden. 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.

Bioverfügbarkeit
Bei Ostac® Kapseln beträgt die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Clodronsäure ca. 2 bis 5 %.
Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Clodronsäure liegt bei Filmtabletten um ca. 50 % höher als bei Kapseln. Daher kann bei Ostac® 520 mg von einer mittleren absoluten Bioverfügbarkeit von etwa 3 bis 7,5 % ausgegangen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität (LD_{50})

Maus	weiblich	236 mg/kg i. v. > 2000 mg/kg p. o.
	männlich	238 mg/kg i. v. > 2000 mg/kg p. o.
Ratte	weiblich	1798 mg/kg p. o.
	männlich	65 mg/kg i. v. 1635 mg/kg p. o.

Subchronische und chronische Toxizität
Bei 4-wöchiger intravenöser Verabreichung lag die Dosis von 45 mg/kg/Tag beim Hund und von 80 mg/kg/Tag bei der Ratte im Verträglichkeitsbereich.

Bei oraler Gabe ist Clodronsäure relativ gering toxisch. Bei 9-monatiger oraler Verabreichung lagen 40 mg/kg/Tag beim Hund im Verträglichkeitsbereich. Bei Ratten war die Dosis von 250 mg/kg/Tag über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen im Grenzbereich der Verträglichkeit. Bei Minipigs wurden orale Dosen bis zu 300 mg/kg (1 Jahr appliziert) ohne schwerwiegende Zeichen einer Toxizität vertragen.

Bei hohen Dosen fanden sich in Abhängigkeit von der Spezies und von der Art der Anwendung Veränderungen im Bereich der Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts sowie beginnende Leberparenchymveränderungen mit einem Anstieg der Leberenzyme im Serum. Ebenso wurden nach hohen Dosen Nierenparenchymschäden festgestellt (begleitet von einem Anstieg des Harnstoff-Stickstoffes oder bei hoher i.v. Dosis begleitet von Eiweißzylindern in den Tubuli).

In den Toxizitätsstudien wurden keine signifikanten hämatologischen Veränderungen festgestellt.

Kanzerogenität und Mutagenität
Kanzerogenitätsstudien an Maus und Ratte erbrachten keinen Hinweis auf ein karzinogenes Potenzial bei Dosen, die eine geringgradige Toxizität und eine deutliche Veränderung 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
Clodronsäure ist unzureichend auf reproduktionstoxikologische Eigenschaften geprüft. Valide reproduktionstoxikologische Studien liegen nicht vor; die vorhandenen Studien lassen keinen Hinweis auf ein reproduktionstoxikologisches Risikopotenzial erkennen.

In einer Publikation (Ikeot, N.S. et al., Teratology 44 8B, Nr. 6, Abstr. Nr. A-02, 1991) wurde bei intraperitonealer Verabreichung hoher Dosen von Clodronsäure bei Mäusen eine Teratogenität in Form von äußeren Missbildungen bei Föten festgestellt.

Es ist nicht bekannt, ob Clodronsäure beim Menschen die Plazentaschranke durchdringt oder in die Muttermilch übertritt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat; Macrogol 10.000; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Maisstärke; Hypromellose; Mikrokristalline Cellulose; Poly(ethylacrylat-co-methylmethacrylat) (2 : 1); Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.); Natriumcitrat; Polysorbat 80; Talkum; Titandioxid (E 171).

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/Aluminium Blister
Packung mit 60 Filmtabletten
Packung mit 120 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150 – 151
14199 Berlin
phone +49 30 338427-0
e-mail info.germany@esteve.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

8856.00.02

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. Juni 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Juni 2005

10. STAND DER INFORMATION

November 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt