

## **Souhrn údajů o přípravku**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

#### **BONEFOS 800 mg**

Potahované tablety

#### **BONEFOS 400 mg**

Tvrdé tobolky

### **2. SLOŽENÍ**

#### **Potahované tablety**

1 tableta obsahuje: Dinatrii clodronas tetrahydricus 1000 mg odpovídá  
dinatrii clodronas 800 mg

Úplný seznam pomocných látek viz. bod 6.1

#### **Tvrdé tobolky**

1 tobolka obsahuje: Dinatrii clodronas tetrahydricus 500 mg odpovídá  
dinatrii clodronas 400 mg

Pomocné látky: monohydrát laktosy

Úplný seznam pomocných látek viz. bod 6.1

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

#### **Potahované tablety**

bílé oválné potahované tablety, na jedné straně půlící rýha a kód L 134

#### **Tvrdé tobolky**

světle žluté tvrdé želatinové tobolky na vrchní části s černým potiskem BONEFOS, uvnitř tobolky bílý prášek

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Léčba hyperkalcémie způsobené maligním onemocněním.

Léčba osteolýzy způsobené maligním onemocněním.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Klodronát je vylučován převážně ledvinami. Proto musí být během léčby klodronátem zajištěn dostatečný příjem tekutin.

- **Děti**

Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

- **Starší pacienti**

Neexistuje žádné zvláštní doporučení pro dávkování u této skupiny pacientů. Klinických studií se zúčastnili pacienti starší než 65 let a nevyskytly se žádné nežádoucí účinky specifické pro tuto skupinu.

#### Způsob podání

Bonefos tablety se doporučuje polykat celé. Tablety Bonefos 800 mg lze pro snazší polykání rozdělit na polovinu, ale obě poloviny musí být užity ve stejnou dobu. Tablety nesmí být před užitím drceny ani rozpouštěny.

Denní dávka 1600 mg má být užita najednou. Užívá-li pacient vyšší denní dávku, množství přesahující 1600 mg se má užít jako samostatná dávka (druhá dávka) podle následujících doporučení.

Jednorázovou denní dávku, případně první dávku ze dvou, je nejlépe užívat ráno nalačno a zapít sklenicí vody. Po dobu jedné hodiny by pak pacient neměl jíst, pít cokoliv jiného než čistou vodu a užívat perorálně jiné léky.

Je-li denní dávka užívána ve 2 dílčích dávkách, užívá se první dávka způsobem popsaným výše, druhá dávka se užije mezi jídly, nejdříve dvě hodiny po jídle a jednu hodinu před následujícím jídlem, pitím (kromě čisté vody) a perorálním užitím dalších léků.

V žádném případě se klodronát nesmí užívat spolu s mlékem, jídlem a léky obsahujícími kalcium a jiné bivalentní ionty, protože ty snižují jeho absorpci.

- **Dospělí pacienti s normálními renálními funkcemi**

#### Léčba hyperkalcémie způsobené malignitou

Pro léčbu hyperkalcémie způsobené malignitou se doporučuje intravenózní podávání klodronátu. Je-li však zvolena perorální léčba, měly by být podávány vysoké zahajovací dávky 2400 až 3200 mg denně. Ty pak mohou - v závislosti na individuální odpovědi pacienta - postupně klesat až na 1600 mg denně tak, aby se udržela normokalcémie.

#### Léčba osteolýzy způsobené malignitou

Je-li zvolena perorální léčba pro léčbu zvýšené kostní resorpce bez hyperkalcémie, dávka je individuální. Doporučená dávka k zahájení léčby je 1600 mg denně. Je-li třeba vzhledem ke klinickému stavu pacienta, dávku lze zvýšit, ale nedoporučuje se překročit 3200 mg denně.

- **Pacienti s renální insuficiencí**

Klodronát se vylučuje převážně ledvinami. Proto je třeba postupovat opatrně, je-li aplikován pacientům s renální insuficiencí. Denní dávky přesahující 1600 mg se v tomto případě nesmí užívat bez přerušování.

Doporučuje se dávku redukovat následujícím způsobem:

Stupeň renální insuficience	Kreatininová clearance ml/min	Dávka
Mírná	50 - 80	1600 mg denně (není třeba dávku snižovat)
Střední	30 - 50	1200 mg denně
Těžká	méně než 30	800 mg denně

#### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.  
Současná terapie jinými bisfosfonáty.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Během léčby je třeba zajistit dostatečný přívod tekutin. To je zvláště důležité u pacientů léčených intravenózními infúzemi a u pacientů trpících hyperkalcémií či renální insuficiencí.

Je třeba postupovat opatrně, podává-li se klodronát pacientům s renální insuficiencí (viz.4.2 Dávkování a způsob podání - úprava dávky).

U pacientů s rakovinou léčených intravenózními nebo orálními bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza čelisti, většinou ve spojení s extrakcí zubu a/nebo lokální infekcí (včetně osteomyelitidy). Mnoho z těchto pacientů dostávalo současně chemoterapii nebo kortikosteroidy.

U pacientů s rizikovými faktory (např. rakovina, chemoterapie, radioterapie, kortikosteroidy, špatná zubní hygiena) by mělo být zváženo preventivní zubní vyšetření před začátkem léčby bisfosfonáty a během léčby by neměly být prováděny invazivní zubní výkony.

U pacientů, u kterých dojde k výskytu osteonekrózy čelisti během léčby bisfosfonáty, může dojít k exacerbaci během zubního výkonu. Pro pacienty, kteří vyžadují zubní zákrok, nejsou k dispozici údaje, které by potvrdily, že přerušení léčby bisfosfonáty sníží riziko osteonekrózy čelisti.

Klinické zhodnocení ošetřujícího lékaře by mělo vést k vytvoření léčebného plánu pro každého pacienta, založeného na posouzení poměru prospěch/riziko.

Léčivý přípravek Bonefos 400 mg obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, Lappovým nedostatkem laktázy nebo malabsopcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současné podávání s jinými bisfosfonáty je kontraindikováno.

Klodronát může způsobit renální dysfunkci, užívá-li se současně s nesteroidními antirevmatiky (NSAID), nejčastěji s diclofenakem.

Je třeba postupovat opatrně, podává-li se klodronát současně s aminoglykosidy, protože vzrůstá riziko hypokalcémie.

Při současném podávání estramustin fosfátu s klodronátem bylo zaznamenáno zvýšení sérové koncentrace estramustin fosfátu až o 80 %.

S bivalentními ionty vytváří klodronát špatně rozpustné komplexy. Proto současné užívání klodronátu s potravou nebo s léky obsahujícími tyto ionty (např. antacida či přípravky železa) významně snižuje biologickou dostupnost klodronátu.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

U zvířat proniká klodronát placentou do plodu. Není však známo, zda proniká do lidského plodu. Mimoto není známo, zda může klodronát poškodit plod či nepříznivě ovlivnit reprodukční schopnost u lidí. Proto by se klodronát neměl podávat těhotným ženám s výjimkou případů, kdy terapeutické výhody jeho užívání zcela zřejmě převažují rizika.

Není známo, zda je klodronát vylučován do mateřského mléka. Protože se do mateřského mléka vylučuje mnoho léků a protože existuje možnost klinicky významných nežádoucích účinků pro kojene dítě, kojení během léčby klodronátem se nedoporučuje.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nejsou známy.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je průjem, který je obvykle mírný a častěji k němu dochází v souvislosti s léčbou vyššími dávkami.

V randomizované placebem kontrolované klinické studii zkoumající prevenci rozvoje kostních metastáz u primární rakoviny prsu bylo hodnoceno z hlediska bezpečnosti 1079 pacientů a jediným nežádoucím účinkem, který se významně častěji vyskytoval u pacientů léčených klodronátem (1600 mg denně po 2 roky) oproti pacientům v placebo skupině, byl mírný průjem.

Následující reakce se mohou vyskytnout v souvislosti s léčbou perorální i intravenózní. Frekvence reakcí se však může lišit.

Orgánový systém	Časté ≥ 1/100 až <1/10	Vzácné 1/10000 až <1/1000
Poruchy metabolismu a výživy	Asymptomatická hypokalcémie	Symptomatická hypokalcémie, Zvýšení hladiny parathormonu v souvislosti se sníženým sérovým kalcíem, Zvýšení alkalické fosfatázy v séru*
Gastrointestinální poruchy	Průjem** Nevolnost** Zvracení**	
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení transamináz, obvykle ještě v rámci normálního rozmezí hodnot	Zvýšení transamináz, přesahující dvojnásobek normálních hodnot, které není spojeno s abnormální funkcí jater
Poruchy kůže a Podkožní tkáň		Hypersenzitivní reakce projevující se reakcemi kůže

\* u pacientů s metastatickým onemocněním se může vyskytnout v souvislosti s jatrním a kostním onemocněním

\*\* obvykle mírné

Pro popis určitých reakcí, jejich synonym a příbuzných stavů jsou použity nejvhodnější termíny dle MedDRA (v.8.1).

### Nežádoucí účinky hlášené po zavedení přípravku na trh (post-marketingové zkušenosti)

- Respirační, hrudní a mediastinální poruchy  
Zhoršení respiračních funkcí bylo zaznamenáno u některých pacientů s astmatem citlivým na kyselinu acetylosalicylovou. Hypersenzitivní reakce se projevila jako respirační porucha.

- Poruchy ledvin a močových cest

Zhoršení renálních funkcí (zvýšení sérového kreatininu a proteinurie), těžké poškození ledvin, zvláště po rychlé intravenózní infuzi vysokých dávek klodronátu.

Ojedinele byly hlášeny případy renálního selhání, ve vzácných případech s fatálním koncem, zvláště při současném podávání nesteroidních antirevmatik, nejčastěji diklofenakem.

- Poruchy pohybového systému a pojivové tkáň

Byly hlášeny jednotlivé případy osteonekrózy čelisti, zejména u pacientů, kteří byli léčeni amino-bisfosfonáty jako zoledronát a pamidronát (viz také „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

## 4.9 Předávkování

- Příznaky

Po intravenózním podání vysokých dávek klodronátu bylo zaznamenáno zvýšení sérového kreatininu a poruchy funkce ledvin.

- Léčba

Léčba předávkování by měla být symptomatická. Vždy je třeba zajistit dostatečnou hydrataci, sledovat renální funkce a hladinu kalcia v séru.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitor kostní resorpce, bisfosfonát, ATC kód: M05BA02

Klodronát je chemicky definován jako bisfosfonát a je analogem přírodního pyrofosfátu. Bisfosfonáty mají silnou afinitu k mineralizovaným tkáním, jakou je kost. In vitro inhibují precipitaci fosforečnanu vápenatého, blokují jeho přeměnu na hydroxyapatit, zpomalují agregaci krystalů hydroxyapatitu do větších krystalů a zpomalují disoluci těchto krystalů.

Nejvýznamnějším mechanismem působení klodronátu je však jeho inhibiční efekt na osteoklastickou kostní resorpci. Klodronát inhibuje kostní resorpci indukovanou různými způsoby. U rostoucích potkanů způsobuje inhibice kostní resorpce navozená vysokými dávkami klodronátu rozšíření metafýz dlouhých kostí.

U potkanů po ovariektomii je kostní resorpci inhibována již při dávce 3 mg/kg podávané podkožně jednou týdně. Ve farmakologických dávkách klodronát zabraňuje oslabení pevnosti kosti. Farmakologická účinnost klodronátu byla prokázána na různých typech předklinických experimentálních modelů osteoporózy, včetně estrogenové deficience. Prokázalo se, že klodronát inhibuje v závislosti na dávce kostní resorpci bez škodlivého účinku na mineralizaci či jiné vlastnosti kosti. Klodronát inhibuje kostní resorpci i při experimentální renální osteodystrofii.

Schopnost klodronátu inhibovat kostní resorpci u člověka byla potvrzena histologickými, kinetickými a biochemickými studiemi. Nicméně přesné mechanismy inhibice kostní resorpce nejsou zcela známy. Klodronát snižuje aktivitu osteoklastů, snižuje sérovou koncentraci kalcia a vylučování kalcia a hydroxyprolinu močí. U pre- i postmenopauzálních žen s rakovinou prsu, brání klodronát ztrátě kostní hmoty v kyčli a bederní páteři. Při užívání samotného klodronátu v dávkách inhibujících kostní resorpci nebyl pozorován vliv na normální kostní mineralizaci. U pacientů s karcinomem prsu a mnohočetným myelomem byl pozorován pokles rizika vzniku fraktur.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- Absorpce

Stejně jako u jiných bisfosfonátů je gastrointestinální absorpce klodronátu nízká, okolo 2 %. Absorpce klodronátu je rychlá, nejvyšší sérové koncentrace po jednorázové perorální dávce je dosaženo během 30 minut. Díky silné afinitě klodronátu k vápníku a dalším bivalentním kationtům je jeho absorpce zanedbatelná, pokud je užíván s jídlem nebo léky, které tyto bivalentní kationty obsahují. Ve studii, kde podání klodronátu za 2 hodiny před snídaní bylo považováno za referenční léčbu, snížil interval dávka klodronátu-snídaně 1 hodina nebo půl hodiny biologickou dostupnost klodronátu, ale tento rozdíl nebyl statisticky významný (relativní biologická dostupnost 91%, respektive 69%). Navíc je gastrointestinální resorpce velmi rozdílná interindividuálně i intraindividuálně. Přes velkou intraindividuální variabilitu ve vstřebávání klodronátu expozice klodronátu během dlouhodobé léčby zůstává stejná.

- Distribuce a eliminace

Vazba klodronátu na plasmatické proteiny je nízká, distribuční objem je 20 - 50 litrů. Eliminace klodronátu z krevního séra je charakterizována dvěma zřetelně odlišnými fázemi: distribuční fází s poločasem přibližně 2 hodiny a druhou eliminační fází, která je velmi pomalá, protože klodronát je pevně navázán na kost. Klodronát se vylučuje převážně ledvinami. Okolo 80 % absorbovaného klodronátu se objeví v moči během několika následujících dnů. Klodronát navázaný na kost (okolo 20 % absorbovaného množství) se vylučuje pomaleji a renální clearance představuje přibližně 75 % plasmatické clearance.

- Charakteristika u pacientů

Protože klodronát ovlivňuje kost, není zcela jasný vztah mezi koncentrací klodronátu v plasmě nebo krvi a terapeutickou aktivitou a výskytem nežádoucích účinků. Mimo renální insuficienci, která snižuje renální clearance klodronátu, není jeho farmakokinetika ovlivněna žádným známým faktorem vztahujícím se k věku, k metabolismu léčiv, nebo k jiným patologickým stavům.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

- Akutní toxicita

Studie s jednotlivými dávkami na myších a potkanech poskytly následující hodnoty LD<sub>50</sub>:

Perorální aplikace	více než 3 600 mg/kg (myš) 2 200 mg/kg (potkan)
Intravenózní aplikace	160 mg/kg (myš) 120 mg/kg (potkan)

U myší a potkanů zahrnovaly klinické známky akutní toxicity sníženou motorickou aktivitu, křeče, bezvědomí a dušnost. Pro mini-prasata byla intravenózní dávka 240 mg/kg toxická po dvou až třech infúzích.

- Systémová tolerance

Studie toxicity po opakovaném podání trávající od dvou týdnů do dvanácti měsíců byly provedeny na potkanech a mini-prasatech. Pouze několik zvířat při všech těchto studiích uhynulo. Intravenózní podání bylo pro potkany letální při denní dávce 140 a 160 mg/kg po jednom až sedmi dnech. U mini-prasat intravenózní denní dávka 80 mg/kg způsobila po 7 - 13 dnech zvracení a celkovou slabost před uhynutím. Při perorálním podání denní dávky 800 mg/kg mini-prasatům a 100 - 480 mg/kg potkanům nebyla zaznamenána žádná mortalita související s testovanou látkou.

Ve studiích toxicity byl pozorován účinek klodronátu na tyto orgány (pozorované změny jsou uvedeny v závorce): kost (skleróza způsobená farmakologickým účinkem klodronátu), zažívací ústrojí (podráždění), krev (lymfopenie, účinek na hemostázu), ledviny (dilatace tubulů, proteinurie) a játra (zvýšení sérových transamináz).

- Reprodukční toxicita

Ve studiích na zvířatech klodronát nezpůsobil poškození plodu, ale vysoké dávky snížily plodnost samečů. Po měsíci subkutánního podávání klodronátu novorozeným potkanům, byly pozorovány skeletální změny připomínající osteopetózu. Tyto změny souvisejí s farmakologickými účinky klodronátu.

- Genotoxický potenciál, tumorigenita

U klodronátu se neprojevila žádná genotoxicita. Studie na myších a potkanech neprokázaly kancerogenní efekt.

## 6. Farmaceutické údaje

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### **Potahované tablety**

Mikrokrytalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Sodná sůl kroskarmelózy

Kyselina stearová

Magnesium-stearát

Potahová vrstva: barva opadry II bílá

#### **Tvrdé tobolky**

Monohydrát laktosy

Mastek

Kalcium- stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Žlutý oxid železitý

Oxid titaničitý

Červený oxid železitý

Želatina

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

Potahované tablety	3 roky
Tobolky	5 let

Přípravky nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na obalu.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

### Potahované tablety

Uchovávejte při teplotě do 30 °C .

### Tvrdé tobolky

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí!

## 6.5 Druh obalu a velikost balení

**Potahované tablety:** PVC/Al blistr, krabička

Velikost balení: 60 potahovaných tablet

**Tvrdé tobolky:** HDPE lahvička, krabička

Velikost balení: 100 tobolek

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer OY  
Pansiontie 47  
20210 Turku  
Finsko

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Bonefos 800 mg	44/291/99-C
Bonefos 400 mg	44/093/89-S/C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Bonefos 800 mg 19.5.1999 / 23.12.2009  
Bonefos 400 mg 9.11.1989 / 1.12.2010

**10. DATUM REVIZE TEXTU** 13.7.2011