

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BONEFOS 800 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje dinatrii clodronas tetrahydricus 1000 mg, což odpovídá dinatrii clodronas 800 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 130 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Bílé oválné potahované tablety, na jedné straně s půlicí rýhou a kódem L 134.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hyperkalcemie 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 nad 65 let a nevyskytly se žádné nežádoucí účinky specifické pro tuto skupinu.

Způsob podání

Bonefos 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 užitá 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 pak pacient nemá 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 hyperkalcemie způsobené malignitou

Pro léčbu hyperkalcemie způsobené malignitou se doporučuje intravenózní podávání klodronátu. Je-li však zvolena perorální léčba, mají 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 normokalcemie.

Léčba osteolýzy způsobené malignitou

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

- **Pacienti s poruchou funkce ledvin**

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

Doporučuje se dávku redukovat následujícím způsobem:

Stupeň renální insuficience	Clearance kreatininu ml/min	Dávka
Lehká	50 - 80	1600 mg denně (není třeba dávku snižovat)
Středně těžká	30 - 50	1200 mg denně
Těžká*	méně než 30	800 mg denně

*Pro perorálně podávaný klodronát pacientům s poruchou funkce ledvin a s clearance kreatininu pod 10 ml/min nejsou farmakokinetické údaje k dispozici. V těchto případech je třeba se vyvarovat použití klodronátu s výjimkou krátkodobého použití při funkční poruše ledvin způsobené zvýšenou hladinou vápníku.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Současná terapie jinými bisfosfonáty.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Během léčby je třeba zajistit dostatečný přívod tekutin. To je zvlášť důležité u pacientů léčených intravenózními infuzemi a u pacientů trpících hyperkalcemií či renální insuficiencí.

Před léčbou a během léčby mají být monitorovány renální funkce a hladiny kreatininu, vápníku a fosfátu v séru.

V klinických studiích se objevilo asymptomatické zvýšení transamináz beze změn v dalších jaterních funkcích. Doporučuje se provádět monitorování transamináz v séru (viz také bod 4.8).

Je třeba postupovat opatrně, podává-li se klodronát pacientům s renální insuficiencí (viz 4.2).

U pacientů s maligním onemocněním léčených intravenózními nebo perorálními 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. maligní onemocnění, chemoterapie, radioterapie, kortikosteroidy, špatná zubní hygiena nebo komorbidity jako anémie, koagulopatie, infekce, onemocnění dutiny ústní) je třeba před zahájením léčby bisfosfonáty zvážit zubní vyšetření včetně adekvátního preventivního zubního ošetření. Během léčby bisfosfonáty nemají být u pacientů s rizikovými faktory prováděny invazivní zubní výkony. U pacientů, u kterých se během léčby bisfosfonáty vyvine osteonekróza čelisti, může zubní ošetření vyvolat zhoršení stavu. Dosud neexistují údaje, které by doložily, zda přerušení léčby bisfosfonáty sníží riziko vzniku osteonekrózy čelisti u pacientů, kteří během léčby vyžadují stomatologický výkon.

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu, zejména při dlouhodobém podávání. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

Klinická rozvaha ošetřujícího lékaře musí být založena na individuálním posouzení prospěchu a rizika pro každého jednotlivého pacienta.

Atypické zlomeniny femuru

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru, zejména u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu. Tyto příčné nebo krátké šikmé zlomeniny se mohou objevit kdekoli v celé délce femuru od oblasti těsně pod malým trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním traumatu nebo bez souvislosti s traumatem a u některých pacientů se mohou projevat bolestí ve stehně nebo tříse, často sdružené na zobrazovacích vyšetřeních s obrazem typickým pro stresové zlomeniny (neobvyklé nízkotraumatické zlomeniny, v angličtině známé jako „insufficiency fractures“) týdny až měsíce před manifestací kompletní zlomeniny femuru. Zlomeniny jsou často oboustranné, proto je nutné u

pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli zlomeninu diafýzy femuru, vyšetřit i kontralaterální femur. Rovněž bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin.

U pacientů, u kterých je podezření na atypickou zlomeninu femuru, je třeba při hodnocení jejich stavu zvážit i přerušeni léčby bisfosfonáty, a to na základě zhodnocení prospěchu a rizika léčby u jednotlivého pacienta.

Pacienty je třeba poučit, aby během léčby bisfosfonáty hlásili jakoukoli bolest v oblasti stehna, kyčle nebo třísla, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit s ohledem na možnou inkompletní zlomeninu femuru.

Tento léčivý přípravek obsahuje 130 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 6,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

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 diklofenakem.

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

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 se nemá klodronát užívat s potravou nebo s léky obsahujícími tyto ionty (např. antacida či přípravky železa).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

I když u zvířat klodronát proniká placentární bariérou, není známo, zda proniká do lidského plodu. Mimoto není známo, zda může klodronát poškodit plod či nepříznivě ovlivnit reprodukční schopnost člověka. O použití klodronátu u těhotných žen existují jen omezené údaje. Použití přípravku Bonafos se nedoporučuje během těhotenství a u fertálních žen, které nepoužívají účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda je klodronát u člověka vylučován do mateřského mléka. Riziko pro kojene dítě však není možno vyloučit. Při léčbě přípravkem Bonafos je třeba kojení přerušit/ukončit.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech klodronát nezpůsobil fetální poškození, ale velké dávky snížily fertilitu samců.

Klinické údaje o účinku klodronátu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou známy.

4.8 Nežádoucí účinky

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

V randomizované placebem kontrolované klinické studii zkoumající prevenci rozvoje kostních metastáz u primárního karcinomu 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. V randomizované placebem kontrolované studii s 5592 pacienty ve věku 75 let a více, kterým bylo podáváno 800 mg klodronátu denně po dobu 3 let jako prevence osteoporotických zlomenin, se ve zvýšené míře oproti placebo vyskytoval průjem, nauzea a zvracení.

Následující nežádoucí účinky se mohou vyskytnout v souvislosti s perorální i intravenózní léčbou. Frekvence nežádoucích účinků se však může lišit.

Třídy orgánových systémů	Časté ≥ 1/100 až <1/10	Vzácné 1/10000 až <1/1000
Poruchy metabolismu a výživy	Asymptomatická hypokalcemie	Symptomatická hypokalcemie, Zvýšení hladiny parathormonu v souvislosti se sníženým sérovým kalcielem, Zvýšení alkalické fosfatázy v séru*
Gastrointestinální poruchy	Průjem** Nauzea** 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 metastazujícím onemocněním se může vyskytnout v souvislosti s jaterním a kostním onemocněním

** obvykle lehké

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh

- Poruchy oka

Během postmarketingového sledování byla při užívání přípravku Bonafos hlášena uveitida. U ostatních bisfosfonátů byly hlášeny následující nežádoucí účinky: konjunktivitida, episkleritida a skleritida.

Konjunktivitida byla při užívání přípravku Bonafos hlášena pouze u jednoho pacienta, který byl současně léčen jiným bisfosfonátem. Do této doby nebyla episkleritida ani

skleritida při užívání přípravku Bonefos hlášena (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů).

- Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Zhoršení respiračních funkcí 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), těžká porucha funkce 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 s diklofenakem.

- Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Byly hlášeny jednotlivé případy osteonekrózy čelisti, zejména u pacientů, kteří byli léčeni aminobisfosfonáty jako zoledronát a pamidronát (viz také bod 4.4). U pacientů užívajících Bonefos byly hlášeny silné bolesti kostí, kloubů a/nebo svalů. Nicméně tato hlášení nebyla četná a v randomizované studii kontrolované placebem nebyl žádný zřejmý rozdíl mezi pacienty léčenými přípravkem Bonefos a placebem. Nástup příznaků kolísá od dnů po několik měsíců po začátku užívání přípravku Bonefos.

Po uvedení bisfosfonátů na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky (frekvence vzácná): Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru.

Tyto nežádoucí účinky nebyly pro Bonefos dosud hlášeny (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů) (viz také bod 4.4).

- Poruchy ucha a labyrintu

Velmi vzácné: Osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

- Příznaky

Po intravenózním podání vysokých dávek klodronátu bylo zaznamenáno zvýšení sérového kreatininu a porucha funkce ledvin. Byl nahlášen jeden případ celkového selhání ledvin a poškození jater po náhodném požití 20 000 mg (50x400 mg) klodronátu.

- Léčba

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující stavbu a mineralizaci kosti, bisfosfonáty
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 resorpce 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 deficiencie. 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 studii. 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 proximální části femuru 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. Vzhledem k 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 LD₅₀:

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 miniprasata byla intravenózní dávka 240 mg/kg toxická po dvou až třech infuzích.

- Systémová tolerance

Studie toxicity po opakovaném podání trvající od dvou týdnů do dvanácti měsíců byly provedeny na potkanech a miniprasatech. 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 miniprasat 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 samců. Po měsíci subkutánního podávání klodronátu novorozeným potkanům, byly pozorovány skeletální změny připomínající osteopetrozu. Tyto změny souvisejí s farmakologickými účinky klodronátu.

- Genotoxický potenciál, tumorogenita

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

6. Farmaceutické údaje

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Sodná sůl kroskarmelózy

Kyselina stearová 95%

Magnesium-stearát

Potahová vrstva: potahová soustava Opadry II 85F18422bílá (makrogol 3350, částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, mastek, oxid titaničitý)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C .

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr, krabička

Velikost balení: 60 potahovaných tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG,
Kaiser-Wilhelm-Allee 1,
51373 Leverkusen,
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

87/291/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 5. 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 27. 11. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 12. 2020