

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BONEFOS 800 mg

Potahované tablety

BONEFOS 400 mg

Tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bonefos 800 mg, potahované tablety

1 tableta obsahuje: dinatrii clodronas tetrahydricus 1000 mg, což odpovídá
dinatrii clodronas 800 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

Bonefos 400 mg, tvrdé tobolky

1 tobolka obsahuje: dinatrii clodronas tetrahydricus 500 mg, což odpovídá
dinatrii clodronas 400 mg

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Bonefos 800 mg, potahované tablety

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

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

Bonefos 400 mg, 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 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 starší než 65 let a nevyskytly se žádné nežádoucí účinky specifické pro tuto skupinu.

Způsob podání

Bonefos tobolky 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 pak pacient nemá jíst, pít cokoli 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 pro léčbu 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 lze zvýšit, ale nedoporučuje se překročit 3200 mg denně.

- **Pacienti s poruchou funkce ledvin**

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 přerušení.

Doporučuje se dávku redukovat následujícím způsobem:

Stupeň renální insuficience	Clearance kreatininu 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

*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 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 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 bod Dávkování a způsob podání - úprava dávky).

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 projevovat 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 přerušení 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.

Léčivý přípravek Bonafos 400 mg, tvrdé tobolky obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, hereditární deficiencí laktázy nebo malabsorpcí 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 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

Fertilita

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

Klinické údaje o účinku klodronátu na fertilitu u lidí nejsou k dispozici. Použití klodronátu v těhotenství a během kojení viz body 4.6.2 a 4.6.3.

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 u lidí. O použití klodronátu u těhotných žen existují jen omezené údaje. Použití přípravku Bonefos se nedoporučuje během těhotenství a u fertálních žen, které nepoužívají účinnou antikoncepci.

Kojení

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

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 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 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 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 metastatickým onemocněním se může vyskytnout v souvislosti s jaterním a kostním onemocněním

** obvykle mírné

Nežádoucí účinky hlášené po zavedení přípravku na trh (postmarketingové zkušenosti)

- Poruchy oka

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

Konjunktivitida byla při užívání přípravku Bonefos hlášena pouze u jednoho pacienta, který byl současně léčen jiným bisfosfonátem. Do této doby nebyla episkleritida ani skleritida při užívání přípravku Bonefos hlášena (nežádoucí účinek třídy bisfosfonátů).

- 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 svalové a kosterní soustavy 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“). 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 přípravku 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 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

- Poruchy ucha a labyrintu

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

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

Termíny nežádoucích účinků uvedené v bodu 4.8 Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle MedDRA verze 8.1.

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 poruchy 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 kostí, 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 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 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. 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 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 mini-prasata byla intravenózní dávka 240 mg/kg toxická po dvou až třech infuzích.

- Systémová tolerance

Studie toxicity po opakovaném podání trvajícím 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 samců. Po měsíci subkutánního podávání klodronátu novorozeným potkanům, byly pozorovány skeletální změny připomínající osteopetrózu. 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

Bonefos 800 mg, potahované tablety

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)

Bonefos 400, 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

Bonefos 800 mg, potahované tablety 3 roky

Bonefos 400 mg, tvrdé tobolky 5 let

Přípravky nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na obalu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Bonefos 800 mg, potahované tablety

Uchovávejte při teplotě do 30 °C .

Bonefos 400 mg, tvrdé tobolky

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bonefos 800 mg, potahované tablety

PVC/Al blistr, krabička

Velikost balení: 60 potahovaných tablet

Bonefos 400 mg, tvrdé tobolky

HDPE lahvička, krabička

Velikost balení: 100 tobolek

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

Bonefos 800 mg, potahované tablety	44/291/99-C
Bonefos 400 mg, tvrdé tobolky	44/093/89-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Bonefos 800 mg, potahované tablety
Datum první registrace: 19. 5. 1999
Datum posledního prodloužení registrace: 27. 11. 2013

Bonefos 400 mg, tvrdé tobolky
Datum první registrace: 9. 11. 1989
Datum posledního prodloužení registrace: 1. 12. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

11.10.2017