

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BONEFOS

koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml koncentrátu obsahuje:

dinatrii clodronas tetrahydricus 75 mg, což odpovídá dinatrii clodronas 60 mg

Jedna ampule 5 ml obsahuje: dinatrii clodronas 300 mg

Jedna ampule 25 ml obsahuje: dinatrii clodronas 1500 mg

Pomocné látky se známým účinkem: 5 ml koncentrátu obsahuje 53 mg sodíku

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hyperkalcemie způsobené maligním onemocněním.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Před léčbou a během ní je třeba sledovat renální funkce a hladiny kalcia v séru a musí být zajištěna dostatečná hydratace.

Klinicky přijatelná hladina kalcia se udrží po podání infuze u jednotlivých pacientů různě dlouhou dobu. Je-li kontrolována hladina kalcia v séru, je možné infuzi opakovat, nebo na infuzní léčbu může navázat perorální podávání klodronátu.

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.

- **Dospělí pacienti s normálními renálními funkcemi**

Klodronát se podává jako intravenózní infuze 300 mg denně. To znamená 1 ampule o objemu 5 ml zředěná buď v 500 ml fyziologického roztoku (chlorid sodný 9 mg/ml) nebo v 5 % roztoku glukózy (50 mg/ml). Doba podání infuze je minimálně 2 hodiny. Infuze se opakuje v následujících dnech, dokud není dosaženo normokalcemie, většinou během 5 dní. Celkové trvání infuzní léčby nemá přesáhnout 7 dní.

Alternativně je možné podat klodronát v jediné dávce 1500 mg, zředěné v objemu 500 ml podle doporučení uvedeného výše. Doba infuze je v tomto případě čtyři hodiny.

- **Pacienti s renální insuficiencí**

Doporučuje se dávku redukovat následujícím způsobem:

Stupeň renální insuficience Clearance kreatininu, ml/min	Redukce dávky o (v %)
50 - 80	25
12 - 50	25 - 50
méně než 12	50

Doporučuje se podávat dávku 300 mg před hemodialýzou a ve dnech, kdy není pacient dialyzován, snížit dávku o 50%, léčba má trvat maximálně 5 dní. Je třeba upozornit, že peritoneální dialýzou se klodronát z krevního oběhu odstraňuje hůře.

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 bod 4.2 Dávkování a způsob podání - úprava dávky).

Intravenózní podání dávky výrazně vyšší, než je doporučená dávka může způsobit těžké poškození ledvin zejména tehdy, je-li rychlost infuze příliš vysoká.

U pacientů léčených pro maligní onemocnění včetně primárně i.v. podávaných bisfosfonátů byla hlášena osteonekróza čelisti, zejména ve spojení s extrakcí zubu a/nebo lokální infekcí (včetně osteomyelitidy). Mnoho z těchto pacientů bylo současně léčeno chemoterapií a kortikosteroidy.

Osteonekróza čelisti byla velmi vzácně hlášena i u pacientů léčených perorálními bisfosfonáty pro osteoporózu.

U pacientů s rizikovými faktory (např. maligní onemocnění, chemoterapie, radioterapie, léčba kortikosteroidy, špatná ústní hygiena nebo komorbidita 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.

Bonefos, koncentrát pro infuzní roztok obsahuje v jedné dávce 53 mg sodíku. Toto je třeba vzít v úvahu u pacientů, kteří mají dietu s kontrolovaným příjmem sodíku.

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 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.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání s jinými bisfosfonáty je kontraindikováno.

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

Jelikož při léčbě klodronátem vzrůstá riziko hypokalcemie, je třeba postupovat opatrně, podávají-li se současně aminoglykosidy.

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 nemá být klodronát intravenózně podán s roztoky obsahujícími bivalentní kationty (např. Ringerův roztok).

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 kojene 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 vyskytovaly průjem, nauzea a zvracení.

Následující nežádoucí 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 kalcie 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 používání Bonefosu hlášena uveitida. U ostatních bisfosfonátů byly hlášeny následující nežádoucí účinky: konjunktivitida, episkleritida a skleritida.

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

- Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Zhoršení respiračních funkcí u 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 (dávkovací schéma viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání / Pacienti s renální insuficiencí).

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 bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití). U pacientů používajících Bonafos 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 Bonafosem a placebem. Nástup příznaků kolísá od dnů po několik měsíců po začátku používání Bonafosu.

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

Tyto nežádoucí účinky nebyly pro Bonafos dosud hlášeny (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů) (viz také bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

- 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: <http://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 by měla 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 používání 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

- 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 se klodronát váže na 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 myši 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 trvající 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, tumorigenita

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Roztok hydroxidu sodného 1 mol/l, voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Chemická a fyzikální stabilita po naředění do infuzního roztoku byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 15-25°C. Z mikrobiologického hlediska je však přípravek nutno použít ihned po naředění. Není-li přípravek použit okamžitě, je za dobu a způsob uchovávání plně zodpovědný uživatel. Tato doba však nesmí překročit 24 hodin při teplotě 2 – 8 °C.

Přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na obalu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí!

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledné skleněné ampule v plastickém pouzdře, krabička.

Velikost balení: 5 ampulí o obsahu 5 ml
1 ampule o obsahu 25 ml
4 ampule o obsahu 25 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Viz také bod 4.2 Dávkování a způsob podání.

Klodronát se podává jako intravenózní infuze 1 ampule o objemu 5 ml zředěná buď v 500 ml fyziologického roztoku (chlorid sodný 9 mg/ml) nebo v 5 % roztoku glukózy (50 mg/ml). Při druhé možnosti dávkování (1500 mg denně) se obsah 5 ampulí (celkem 25 ml) nebo obsah jedné 25 ml ampule zředí v 500 ml roztoku chloridu sodného 9 ml/ml nebo glukózy 50 mg/ml.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/094/89–S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 11. 1989
Datum posledního prodloužení registrace: 1. 12. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 10. 2017