

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bonefos 800 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clodronat disodic anhidru 800 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, de forma ovală, culoare albă, prevăzute cu sanț median și cu un cod L 134.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipercalcemiei datorată patologiei maligne.

Tratamentul metastazelor osoase osteolitice datorate patologiei maligne.

Reducerea apariției metastazelor osoase în cancerul de sân primar.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Clodronatul este eliminat, în mare parte, pe cale renală. Din această cauză, în timpul tratamentului cu clodronat este necesară o hidratare adecvată.

##### *Copii*

Siguranța și eficacitatea administrării la copii nu au fost stabilite.

##### *Vârstnici*

Nu se recomandă doze speciale la vârstnici. Studiile clinice în care au fost incluși pacienți în vârstă de peste 65 de ani nu au evidențiat reacții adverse la acest grup de vârstă.

Comprimatul filmat poate fi împărțit în două pentru a fi înghițit mai ușor, dar jumătățile trebuie înghițite la aceeași administrare. Comprimatele nu se vor strivi sau dizolva înainte de a fi înghițite.

Doza zilnică recomandată este de 1600 mg clodronat disodic pe zi în priză unică. Dacă este necesar, doza se poate crește, ceea ce depășește 1600 mg, fiind recomandat a se administra separat (ca o a doua doză).

În cazul în care se administrează o singură doză pe zi, este de preferat ca aceasta să se facă dimineața, pe stomacul gol, cu un pahar cu apă. După administrarea medicamentului pacientul nu trebuie să mănânce, să bea (cu excepția paharului cu apă cu care se înghite doza de medicament) sau să ia alte medicamente timp de o oră.

Când se utilizează o doză zilnică divizată în două prize, prima doză se ia așa cum s-a arătat mai înainte. A doua doză se ia între mese, preferabil cu mai mult de două ore după și cu o oră înainte de ingestia de alimente, apă sau alte medicamente.

Clodronatul disodic nu trebuie administrat cu lapte, alimente sau alte medicamente care conțin calciu sau alți cationi bivalenți, deoarece aceștia scad absorbția intestinală a produsului.

*Pacienți adulți cu funcție renală normală*

#### Tratamentul hipercalcemiei datorată patologiei maligne

Se recomandă clodronatul administrat intravenos pentru tratamentul hipercalcemiei datorată patologiei maligne. Oricum, în cazul utilizării formelor farmaceutice orale tratamentul se inițiază cu o doză mare, 2400 - 3200 mg clodronat disodic pe zi și, în funcție de răspunsul individual, aceasta poate fi scăzută treptat la 1600 mg clodronat pe zi pentru a menține o calcemie normală.

#### Tratamentul osteolizei în maladiile maligne

În cazul utilizării formelor farmaceutice orale pentru tratamentul resorbției osoase crescute fără hipercalcemie, stabilirea dozelor se face individual. Doza inițială recomandată este de 1600 mg clodronat disodic pe zi. Dacă este necesar doza poate fi crescută dar nu este recomandat să se depășească 3200 mg clodronat disodic/zi.

#### Reducerea apariției metastazelor osoase în cancerul de sân primar

Doza zilnică recomandată este de 1600 mg.

*Pacienți cu insuficiență renală*

Deoarece clodronatul disodic este eliminat în principal pe cale renală, trebuie administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală; nu trebuie administrate continuu doze ce depășesc 1600 mg clodronat disodic.

Se recomandă ca doza de clodronat să fie scăzută după cum urmează:

Gradul de insuficiență renală	Clearance-ul creatininei ml/min	Doze
Ușoară	50-80 ml/min	1600 mg pe zi (nu este recomandată reducerea dozelor)
Moderată	30-50 ml/min	1200 mg pe zi
Severă	< 30 ml/min	800 mg pe zi

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;  
Tratament în asociere cu alți bifosfonați.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

În timpul tratamentului cu clodronat trebuie menținut un aport adecvat de lichide. Acest aport este deosebit de important când se administrează clodronat în perfuzie intravenoasă și la pacienții cu hipercalcemie sau insuficiență renală.

Clodronatul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală (vezi punctul 4.2).

Osteonecroza maxilară, în general, asociată cu extracția dentară și/sau infecție locală (inclusiv osteomieliță) a fost raportată la pacienții cu cancer cărora li se administrează tratament care include bifosfonați, atât pe cale orală și cât și intravenoasă. Mulți dintre acești pacienți au primit, de asemenea, chimioterapie și corticosteroizi.

La pacienții cu factori de risc asociați (de exemplu cancer, chimioterapie, radioterapie, tratament cu corticosteroizi, igienă dentară) înainte de inițierea tratamentului cu bifosfonați trebuie tratate problemele stomatologice și trebuie evitate procedurile stomatologice invazive în timpul tratamentului cu bifosfonați.

#### *Fracturi femurale atipice*

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilar. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică până la finalizarea evaluării trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați pe baza aprecierii raportului risc/beneficiu individual. În timpul tratamentului cu bifosfonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar orice pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Este contraindicată administrarea în asociere cu alți bifosfonați.

Clodronatul a determinat insuficiență renală atunci când s-a administrat în asociere cu analgezice antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), mai ales diclofenac.

Asocierea cu aminoglicozide necesită prudență, datorită riscului crescut de hipocalcemie.

Administrarea fosfatului de estramustină în asociere cu clodronat a crescut concentrația plasmatică a fosfatului de estramustină administrat oral până la maxim 80%.

Clodronatul formează complexe solubile cu cationii bivalenți. De aceea, administrarea simultană cu alimente sau medicamente care conțin cationi bivalenți (de exemplu soluție Ringer). În plus, comprimatele de clodronat nu trebuie luate cu alimente sau medicamente care conțin cationi bivalenți (de exemplu antiacide sau preparate de fier).

#### **4.4. Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### **Sarcina**

Deși la animale clodronatul traversează bariera fetoplacentară, nu se cunoaște dacă acesta ajunge la făt. În plus, nu se cunoaște dacă clodronatul poate provoca leziuni la nivelul fătului sau poate afecta funcția de reproducere la om. De aceea, clodronatul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau al alăptării decât dacă avantajele terapeutice depășesc riscurile.

##### **Alăptarea**

Nu se cunoaște dacă clodronatul se excretă în laptele uman. Deoarece multe medicamente se excretă în laptele uman și datorită potențialului de reacții adverse semnificative clinic nu este recomandat ca sugarii să fie alăptați în timpul tratamentului cu clodronat.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Clodronatul nu are efect asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Cea mai frecventă reacție adversă raportată este diareea care este de obicei ușoară până la moderată și apare de obicei la doze mari.

Într-un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo de investigare a preveției metastazelor osoase în cancerul de sân primar operabil, 1079 paciente au fost evaluate pentru siguranță, și diareea non-severă a fost singurul eveniment advers fiind semnificativ mai frecventă în grupul cu clodronat (1600 mg pe zi, timp de 2 ani), comparativ cu grupul placebo. Într-un studiu randomizat, controlat cu placebo din 5592 paciente cu vârsta de 75 ani sau mai mult au primit 800 mg pe zi clodronat timp de 3 ani pentru prevenirea fracturilor osteoporotice numai incidența diareei, greață și vărsături au crescut comparativ cu placebo.

Aceste efecte pot să apară atât la tratamentul oral cât și la cel intravenos dar frecvența poate fi diferită.

<b>Clasa și sistemul de organe</b>	<b>Frecvente</b> ≥ 1/100 până la < 1/10	<b>Rare</b> ≥ 1/10,000 până la < 1/1,000
Tulburări metabolice și nutriție	Hipocalcemie simptomatică	Hipocalcemie simptomatică. În asociere cu reducerea calcemiei au fost observate concentrații plasmatiche mari ale hormonului paratiroidian. Creșterea concentrației plasmatiche a fosfatazei alcaline
Tulburări gastro-intestinale	Diaree*, Greață**, Vărsături**	
Tulburări hepatobiliare	Creșterea valorilor serice ale transaminazelor hepatice de obicei în limite normale	Valori serice crescute ale transaminazelor de peste două ori în intervalul normal fără funcție hepatică anormală asociată
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Reacții de hipersensibilitate care se manifestă ca reacții cutanate

\* la pacienții cu boală metastatică, poate fi, de asemenea, ca urmare a afecțiunii hepatice sau osoase.

\*\* de obicei ușoară

#### **Experiența după punerea pe piață**

##### Tulburări oculare

În experiența după punerea pe piață cu Bonefos au fost raportate cazuri de uveită. Au fost raportate următoarele reacții adverse cu alți bifosfonați: conjunctivită, episclerită și sclerită. Conjunctivita a fost raportată numai la un pacient care a fost tratat cu Bonefos în asociere cu alt bifosfonat. Mai mult, episclerita și sclerita nu au fost raportate cu Bonefos (reacții adverse ale grupei bifosfonat).

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Pot să apară deprecierea funcției respiratorii la pacienții cu astm sensibil la aspirină, reacții de hipersensibilitate manifestate ca tulburări respiratorii.

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

Tulburări ale funcției renale (creșterea creatininei serice și proteinurie), deteriorarea renală severă mai ales după perfuzia intravenoasă rapidă de doze mari de clodronat (pentru instrucțiunile de dozare, vezi pct. 4.2; de la Perfuzie intravenoasă; capitolul; Pacienți cu insuficiență renală.

Au fost raportate cazuri izolate de insuficiență renală, în cazuri rare cu evoluție letală în special cu utilizarea concomitentă de AINS, cel mai adesea diclofenac.

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Au fost raportate cazuri izolate de osteonecroză a maxilarului, în principal la pacienții care au fost tratați anterior cu amino-bifosonați cum sunt zoledronatul și pamidronatul (a se vedea, de asemenea, pct. 4.4). Au fost raportate dureri osoase severe, articulare și / sau musculare la pacienții tratați cu Bonefos. Cu toate acestea, astfel de rapoarte au fost rare și în studii randomizate controlate cu placebo nu sunt diferențe evidente între placebo și la pacienții tratați cu Bonefos. Debutul simptomelor a variat de la câteva zile la câteva luni după începerea tratamentului cu Bonefos.

După punerea pe piață au fost raportate următoarele reacții adverse cu alți bifosonați: fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză femurală. Până în acest moment, aceste reacții nu au fost raportate cu Bonefos (reacții adverse ale grupei bifosfonat) (vezi și pct. 4.).

#### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

### **4.9 Supradozaj**

#### Simptome

După administrarea intravenoasă a dozelor mari de clodronat s-au raportat creșterea creatininemiei și disfuncție renală. A fost raportat un caz de insuficiență renală acută și insuficiență hepatică acută după ingestia accidentală a 20000 mg (50 x 400 mg) clodronat.

#### Tratament

Tratamentul supradozajului este simptomatic. Trebuie asigurată hidratarea adecvată și monitorizarea funcției renale și a calcemiei.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: bifosonați, codul ATC: M05BA02.

Din punct de vedere chimic clodronatul este un bifosfonat, analog al pirofosfatului natural. Bifosonații au o mare afinitate pentru țesuturile mineralizate, cum este osul. *In vitro*, inhibă precipitarea fosfatului de calciu, împiedică transformarea lui în hidroxiapatită, întârzie agregarea cristalelor de apatită în cristale mai mari și încetinește dizolvarea acestor cristale.

Totuși, cel mai important mecanism de acțiune al clodronatului este efectul său inhibitor asupra resorbției osoase de către osteoclaste. Clodronatul inhibă resorbția osoasă pe diverse căi. La șobolanul în creștere, această inhibare a resorbției osoase, la doze mari de clodronat, determină lărgirea metafizelor oaselor lungi.

La șobolan-femele cu ovariectomie, resorbția osoasă este inhibată de o doză mică, de 3 mg/kg administrată subcutanat o dată pe săptămână. La doze active farmacologic, clodronatul previne scăderea rezistenței osoase. Eficacitatea farmacologică a clodronatului a fost demonstrată pe diferite tipuri de modele experimentale preclinice de osteoporoză, inclusiv prin deficit de estrogeni. S-a demonstrat că inhibarea resorbției osoase de către clodronat este dependentă de doză și nu afectează mineralizarea osoasă. Clodronatul inhibă resorbția osoasă din osteodistrofia renală experimentală.

La om, capacitatea clodronatului de a inhiba resorbția osoasă a fost dovedită prin studii histologice, cinetice și biochimice. Totuși, mecanismul exact al resorbției osoase este parțial cunoscut. Clodronatul determină supresia activității osteoclastelor, scade concentrația calciului seric, precum și excreția urinară a calciului și hidroxiprolinei. La femeile aflate în pre- și postmenopauză, clodronatul previne pierderea de substanță osoasă la nivelul șoldului și coloanei vertebrale lombare, asociată cancerului de sân. În cazul în care s-a administrat clodronat singur, în doze care inhibă resorbția osoasă nu s-a observat nici un efect asupra mineralizării normale a osului. S-a observat o scădere a riscului de fractură la pacienții cu cancer de sân sau mielom multiplu.

În cancerul de sân primar a fost demonstrat că clodronatul reduce apariția de metastaze osoase. În studiile clinice care au investigat prevenirea metastazelor osoase la pacienții cu cancer de sân operabil primar, tratamentul cu clodronat a fost de asemenea asociat cu o mortalitate redusă.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### **Absorbție**

Ca și în cazul altor bifosfonați, absorbția gastro-intestinală a clodronatului este mică, aproximativ 2%. Absorbția clodronatului este rapidă, după administrarea unei singure doze orale concentrația plasmatică maximă se realizează în 30 minute. Datorită afinității mari a clodronatului pentru calciu și alți cationi bivalenți, absorbția este neglijabilă când se administrează concomitent cu alimente sau cu medicamente care conțin cationi bivalenți. Într-un studiu în care administrarea clodronatului se face cu 2 ore înainte de micul dejun (ca tratament de referință), un interval administrare - mic dejun de 1 sau 0,5 ore a scăzut biodisponibilitatea clodronatului, dar diferența nu a fost semnificativă statistic (biodisponibilitatea relativă, 91%, și respectiv, 69%). În plus, există o mare variație inter- și intraindividuală în ceea ce privește absorbția gastro-intestinală a clodronatului. În ciuda acestor variații intraindividuale răspunsul la clodronat rămâne același în tratamentul de lungă durată.

### **Distribuție și eliminare**

Legarea de proteinele plasmatică este mică. Volumul de distribuție este de 20 - 50 l.

Eliminarea clodronatului se realizează în două faze: faza de distribuție, cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 2 ore și a doua fază, de epurare, care este foarte lentă deoarece clodronatul este strâns fixat la nivel osos. Clodronatul este eliminat mai ales pe cale renală. Aproximativ 80% din clodronatul absorbit apare în urină în decurs de câteva zile. Substanța care este fixată la nivel osos (aproximativ 20% din cantitatea absorbită) va fi excretată mult mai încet, clearance-ul renal fiind în jur de 75% din clearance-ul plasmatic.

### **Caracteristici legate de pacient**

Deoarece clodronatul acționează la nivelul țesutului osos, nu există o relație clară între concentrația plasmatică a produsului și acțiunea terapeutică sau reacțiile sale adverse. În afară de insuficiența renală care scade clearance-ul renal al clodronatului, farmacocinetica nu este afectată de factorii care țin de vârstă, metabolizarea medicamentului și condițiile patologice.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### Toxicitate acută

În studiile de toxicitate după doză unică la șoarece și șobolan s-au obținut următoarele valori ale DL<sub>50</sub>:

<i>Administrare orală</i>	<i>Administrare intravenoasă</i>
>3600 mg/kg (șoarece)	160 mg/kg (șoarece)
2200 mg/kg (șobolan)	120 mg/kg (șobolan)

La șoarece și șobolan, semnele clinice de toxicitate acută au fost: scăderea activității motorii, convulsii, obnubilare și dispnee. La porcii de guinea, o doză de 240 mg/kg în perfuzie intravenoasă a avut efect toxic după 2 sau 3 administrări.

#### Toleranța sistemică

Au fost efectuate studii de toxicitate după administrări repetate pe perioade cuprinse de la 2 săptămâni la 12 luni, la șobolan și la porcii de guinea. În toate aceste studii au fost raportate câteva decese. Administrarea intravenoasă de clodronat în doze de 140 și 160 mg/kg și zi a determinat mortalitate la șobolan după 1 – 7 zile. La porcii de guinea, o doză intravenoasă zilnică de 80 mg/kg, după 7 – 13 zile a determinat vărsături și oboseală înaintea decesului. La șobolanii tratați cu doze orale de 100 – 480 mg/kg și 800 mg/kg la mini-porc nu s-a observat nici o legătură între mortalitate și substanța testată.

În studiile de toxicitate au fost studiate efectele clodronatului la următoarele nivele (modificările observate sunt notate în paranteze): os (scleroză datorată efectelor farmacologice ale clodronatului), tract gastro-intestinal (iritație), sânge (limfopenie, modificări ale hemostazei), rinichi (tubuli dilatați, proteinurie) și ficat (creșterea transaminazelor).

#### Efecte asupra funcției de reproducere

În studiile la animale, clodronatul nu a determinat afectarea feteșilor, dar dozele mari au micșorat fertilitatea masculină. După o lună de administrare subcutanată la puii nou-născuți de șoarece, au fost observate modificări scheletice asemănătoare osteoporozei, consecință a efectelor farmacologice ale clodronatului.

#### Potențial genotoxic, carcinogenitate

Clodronatul nu are potențial genotoxic. În cadrul studiilor efectuate la șobolan și șoarece nu s-a evidențiat efect carcinogen.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1. Lista excipienților

Nucleu  
Celuloză microcristalină silicică  
Croscarmeloză sodică  
Acid stearic  
Stearat de magneziu

Film  
Opadry II white:  
Alcool polivinilic  
Dioxid de titan (E 171)  
Macogol 3350  
Talc

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3ani.

**6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

**6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 6 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

**6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BAYER OY  
Pansiontie 47, 20210 Turku  
Finlanda

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8458/2015/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației - Decembrie 2015.

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2015.