

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bonefos, 400 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka twarda zawiera 400 mg disodu kłodronianu bezwodnego (*Dinatrii clodronas*) w postaci kłodronianu disodowego czterowodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Utwardzana kapsułka żelatynowa w kolorze jasnożółtym z napisem „BONEFOS”; wymiar 1.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hiperkalcemia w chorobach nowotworowych.
Osteoliza spowodowana chorobą nowotworową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Kłodronian jest wydalany głównie przez nerki, dlatego podczas leczenia kłodronianem należy zapewnić właściwą podaż płynów.

Dzieci

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego u dzieci.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma specjalnych zaleceń odnośnie dawkowania produktu leczniczego w tej grupie pacjentów. W badaniach klinicznych brali udział pacjenci w wieku powyżej 65 lat i nie odnotowano u nich zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych lub ich nasilenia.

- Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości.

Zalecana dawka jednorazowa wynosi 1600 mg/dobę. W przypadku stosowania większej dawki dobowej, część dawki przekraczającą 1600 mg należy przyjąć oddzielnie jako drugą dawkę, tak jak podano poniżej.

Jednorazową dawkę dobową lub pierwszą dawkę (w przypadku dawki podzielonej) należy przyjąć rano na czczo, popijając szklanką wody. Nie należy jeść ani pić (oprócz zwykłej wody), jak również przyjmować innych leków doustnych przez godzinę po przyjęciu produktu leczniczego.

W przypadku stosowania produktu leczniczego w dawkach podzielonych - dwa razy na dobę, pierwszą dawkę należy przyjąć według zaleceń podanych powyżej. Drugą dawkę należy przyjąć pomiędzy posiłkami, co najmniej dwie godziny po posiłku i godzinę przed jedzeniem, piciem (oprócz zwykłej wody) oraz zażywaniem innych leków doustnych.

Nie należy przyjmować kłodronianu z mlekiem, posiłkami i lekami zawierającymi wapń lub inne kationy dwuwartościowe, gdyż zaburzają one wchłanianie kłodronianu.

- Dorośli pacjenci z prawidłową czynnością nerek

Hiperkalcemia w chorobie nowotworowej

Zaleca się podawanie kłodronianu w infuzji dożylniej. Jeżeli jednak stosuje się leczenie doustne, dawka początkowa wynosi 2400 do 3200 mg/dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi na leczenie dawkę można stopniowo zmniejszać; po normalizacji stężenia wapnia - do 1600 mg/dobę.

Osteoliza spowodowana chorobą nowotworową

W leczeniu doustnym zwiększonej resorpcji kostnej bez hiperkalcemii, dawkowanie ustala się indywidualnie. Zalecana dawka początkowa wynosi 1600 mg/dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć, ale nie należy podawać dawki większej niż 3200 mg/dobę.

- Pacjenci z niewydolnością nerek

W tej grupie pacjentów produkt leczniczy Bonafos należy stosować szczególnie ostrożnie, ponieważ kłodronian jest wydalany głównie przez nerki.

Nie należy stosować długotrwale dawki większej niż 1600 mg/dobę.

Zalecane jest następujące zmniejszenie dawkowania:

Niewydolność nerek	Klirens kreatyniny w ml/min	Dawka
Lekka	50-80	1600 mg/dobę (nie zaleca się zmniejszania dawki)
Umiarkowana	30-50	1200 mg/dobę
Ciężka*	<30	800 mg/dobę

* Nie są dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania kłodronianu w postaci doustnej u pacjentów z niewydolnością nerek i klirens kreatyniny wynoszącym poniżej 10 ml/min. Należy unikać podawania leku u tych pacjentów, z wyjątkiem krótkotrwałego stosowania tego produktu wyłącznie w przypadku czynnościowej niewydolności nerek spowodowanej zwiększonym stężeniem wapnia w osoczu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na disodu kłodronian bezwodny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne podawanie innych bisfosfonianów.

Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min.).

Nie należy stosować u dzieci, kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania kłodronianu należy przyjmować odpowiednią ilość płynów. Jest to szczególnie istotne jeśli kłodronian jest stosowany dożylnie oraz u pacjentów z hiperkalcemią lub niewydolnością nerek.

Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia należy monitorować czynność nerek na podstawie stężenia kreatyniny, wapnia i fosforanów w osoczu.

W badaniach klinicznych obserwowano bezobjawowe, odwracalne zwiększenie aktywności aminotransferaz, któremu nie towarzyszyły zmiany wyników innych badań czynności wątroby. Zaleca się monitorowanie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność, stosując kłodronian u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Wśród pacjentów z rozpoznaniem rakiem, leczonych według schematu złożonego z podawanych jednocześnie doustnych i dożylnych bisfosfonianów zgłaszano przypadki martwicy kości żuchwy, zwykle związanej z ekstrakcją zęba lub miejscowym zakażeniem (włącznie z zapaleniem kości i szpiku kostnego). Wielu z tych pacjentów otrzymywało również leczenie chemioterapeutyczne i kortykosteroidy.

Przed wdrożeniem leczenia bisfosfonianami u chorych ze współistniejącymi czynnikami ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, stosowanie kortykosteroidów, nieprawidłowa higiena jamy ustnej) należy rozważyć wykonanie profilaktycznych zabiegów dentystycznych, a w trakcie terapii z użyciem bisfosfonianów należy unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.

Podczas stosowania bisfosfonianów notowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) czynniki ryzyka miejscowe, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

Wykonywanie chirurgicznych zabiegów stomatologicznych u pacjentów z martwicą kości żuchwy powstałą w trakcie terapii bisfosfonianami może prowadzić do zaostrenia tej jednostki chorobowej. Nie wiadomo, czy odstawienie bisfosfonianów zmniejszy ryzyko martwicy kości żuchwy u pacjentów wymagających wykonania zabiegów dentystycznych.

Po przeprowadzeniu oceny klinicznej lekarz ustali plan działania dla każdego pacjenta indywidualnie, w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Podczas leczenia produktem leczniczym Bonafos należy przeprowadzać regularną kontrolę wskaźników czynności wątroby, morfologii krwi oraz stężenia fosforanów we krwi. Stężenie wapnia należy kontrolować nie rzadziej niż w odstępach 4 tygodni.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwanie leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego z innymi bisfosfonianami jest przeciwwskazane.

Istnieją dane dotyczące występowania zaburzeń czynności nerek, podczas jednoczesnego stosowania kłodronianu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), najczęściej z diklofenakiem. Stosowanie kłodronianu jednocześnie z aminoglikozydami wymaga zachowania ostrożności z uwagi na zwiększone ryzyko hipokalcemii. W pojedynczych przypadkach odnotowano ciężką hipokalcemię. Należy zwrócić uwagę na możliwość dodatkowego wystąpienia hipomagnezemii.

Stosowanie kłodronianu jednocześnie z fosforanem estramustyny prowadziło do zwiększenia stężenia fosforanu estramustyny w osoczu maksymalnie o 80%.

Nie należy zażywać kapsułek lub tabletek kłodronianu z pokarmami lub lekami zawierającymi kationy dwuwartościowe (np. lekami zmniejszającymi pH soku żołądkowego oraz lekami zawierającymi żelazo).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

W badaniach na modelu zwierzęcym kłodronian nie powodował uszkodzeń płodu, ale stosowany w dużych dawkach powodował zmniejszenie płodności u mężczyzn.

Brak danych dotyczących wpływu kłodronianu na reprodukcję u ludzi. Informacje dotyczące stosowania kłodronianu w czasie ciąży i karmienia piersią zawarto w punktach 4.6.2 oraz 4.6.3.

Ciąża

Mimo że w badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że kłodronian przenika przez barierę łożyskową, nadal nie wiadomo, czy produkt leczniczy przenika do krążenia płodowego u ludzi. Nie wiadomo również, czy kłodronian może powodować uszkodzenie płodu i czy wpływa na płodność u ludzi. Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania kłodronianu w okresie ciąży. Produkt Bonefos nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kłodronian przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Podczas leczenia produktem leczniczym Bonefos należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie stwierdzono wpływu kłodronianu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym jest biegunka, zwykle o niewielkim nasileniu, występująca zazwyczaj po zastosowaniu dużych dawek produktu leczniczego.

W randomizowanym badaniu klinicznym, kontrolowanym placebo, dotyczącym zapobiegania występowaniu przerzutów nowotworowych do układu kostnego u osób z pierwotnie operacyjnym rakiem sutka, 1079 pacjentów oceniono pod względem bezpieczeństwa – jedynym zdarzeniem niepożądanym, które występowało istotnie częściej w grupie przyjmującej kłodronian w dawce 1600 mg/dobę przez 2 lata niż w grupie otrzymującej placebo, była biegunka o niezbyt ciężkim przebiegu. W innym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną placebo, w którym 5592 pacjentów w wieku 75 lat i więcej przyjmowało kłodronian w dawce 800 mg/dobę przez 3 lata, jako leczenie zapobiegające występowaniu złamań w wyniku osteoporozy, jedynymi objawami występującymi częściej w grupie kłodronianu niż w grupie placebo były: biegunka, nudności i wymioty.

Wymienione działania niepożądane mogą występować zarówno podczas podania doustnego jak i dożylnego - różnice mogą dotyczyć częstości występowania tych reakcji.

Układ/narząd	Często ≥1/100 do <1/10	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000
--------------	---------------------------	--------------------------------

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bezobjawowa hipokalcemia	Objawowa hipokalcemia Zwiększone stężenie hormonu przytarczyc we krwi związane ze zmniejszonym stężeniem wapnia we krwi. Zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej w krwi*.
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka** Nudności** Wymioty**	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz – zwykle w zakresie wartości prawidłowych.	Zwiększenie aktywności aminotransferaz dwukrotnie powyżej normy bez współistniejących zaburzeń czynności wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Reakcja nadwrażliwości przebiegająca jako reakcja skórna.

* u pacjentów z chorobą przerzutową, może również wynikać z przerzutów do wątroby i kości.

** zwykle łagodne

Do opisanego każdego działania i jego objawów oraz towarzyszących chorób użyto odpowiedniej nomenklatury, zgodnie ze słownikiem terminologii medycznej MedDRA (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Działania niepożądane, które opisano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

- Zaburzenia oka

Podczas stosowania produktu Bonefos po jego wprowadzeniu do obrotu opisywano przypadki zapalenia błony naczyniowej oka. Podczas stosowania innych bisfosfonianów opisywano następujące reakcje: zapalenie spojówek, nadtwardówki i twardówki. Zapalenie spojówek podczas stosowania produktu Bonefos opisano u jednego pacjenta, który jednocześnie przyjmował inny bisfosfonian. Dotychczas nie opisano przypadków zapalenia nadtwardówki lub twardówki w trakcie stosowania produktu Bonefos (działanie niepożądane leków z grupy bisfosfonianów).

- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zaburzenie parametrów oddechowych u pacjentów z astmą aspirynową. Reakcje nadwrażliwości przebiegające jako zaburzenia oddychania.

- Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zaburzenie czynności nerek (zwiększone stężenie kreatyniny w osoczu i białkomocz), ciężkie uszkodzenie nerek, szczególnie po bardzo szybkich infuzjach dożylnych dużych dawek kłodronianu (patrz punkt 4.2). Zgłaszano pojedyncze przypadki niewydolności nerek, rzadko prowadzące do zgonu, zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, najczęściej diklofenaku.

- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Zgłaszano pojedyncze przypadki martwicy kości zuchwy, głównie u pacjentów wcześniej leczonych aminobisfosfonianami, takimi jak zoledronian i pamidronian (patrz również punkt 4.4). Pacjenci przyjmujący Bonefos zgłaszali silne bóle kości, stawów i (lub) mięśni. Zgłoszenia te nie były częste a w badaniach randomizowanych, kontrolowanych placebo bez widocznych znacznych różnic między pacjentami, którym podawano placebo a pacjentami leczonymi kłodronianem. Różnorodne objawy ujawniały się od kilku dni do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia kłodronianem.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano następujące działania:

- rzadko: nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do grupy bisfosfonianów).

- bardzo rzadko: martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Hipokalcemia może wystąpić po 2 lub 3 dniach od przedawkowania.

- **Objawy**

Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i niewydolność nerek po dożylnym podaniu dużych dawek klodronianu. Odnotowano jeden przypadek całkowitej niewydolności nerek i uszkodzenia wątroby po przypadkowym spożyciu 20,000 mg (50x400 mg) klodronianu.

- **Leczenie**

Należy zastosować leczenie objawowe. Zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta oraz kontrolować czynność nerek, wątroby i stężenie wapnia w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach układu kostnego; leki wpływające na strukturę i mineralizację kości; bisfosfoniany; kwas klodronowy
Kod ATC: M05B A02

Chemicznie klodronian jest bisfosfonianem, analogiem naturalnych pirofosforanów. Bisfosfoniany wykazują duże powinowactwo do tkanek zmineralizowanych, takich jak kości. W warunkach *in vitro* hamują precypitację fosforanu wapnia, blokują jego przekształcenie do hydroksyapatytów, opóźniają agregację kryształków apatytów i ich rozpuszczanie.

Główny mechanizm działania klodronianu polega na hamowaniu resorpcji kości poprzez wpływ na osteoklasty. Klodronian hamuje resorpcję kości o różnej etiologii. U młodych szczurów po stosowaniu dużych dawek, hamowanie resorpcji powoduje poszerzenie przy nasadzie kości długich.

U samic szczurów, którym usunięto jajniki, hamowanie resorpcji kości występuje już po tak małych dawkach jak 3 mg/kg mc. podawane podskórnie raz na tydzień. W dawkach farmakologicznych klodronian zapobiega zmniejszeniu wytrzymałości kości. Skuteczność klodronianu wykazano w badaniach nieklinicznych na różnych eksperymentalnych modelach osteoporozy, włączając model z niedoborem estrogenów. Stwierdzono, iż klodronian hamuje resorpcję kostną zależnie od dawki, bez niekorzystnego wpływu na mineralizację oraz inne parametry jakościowe przemiany kostnej. Hamuje również resorpcję kości w doświadczalnych przypadkach osteodystrofii nerkowej. Działanie hamujące resorpcję kości u człowieka zostało potwierdzone badaniami histologicznymi, kinetycznymi oraz biochemicznymi. Jednakże dokładny jego mechanizm nie został dotychczas całkowicie poznany. Klodronian zmniejsza aktywność osteoklastów, zmniejsza stężenie wapnia we krwi oraz wydalanie wapnia i hydroksyproliny w moczu. W przypadku raka piersi, klodronian hamuje utratę masy kostnej

w szyjce kości udowej i w odcinku lędźwiowym kręgosłupa u kobiet w okresie przed- i pomenopauzalnym. Podawanie samego kłodronianu w dawkach hamujących resorpcję kostną nie wpływa na prawidłową mineralizację kości. U pacjentów z rakiem piersi i szpiczakiem mnogim zmniejsza ryzyko złamania kości. W pierwotnym raku piersi, kłodronian zmniejsza częstość występowania przerzutów do kości. W badaniach klinicznych u tych pacjentów, oceniających wpływ kłodronianu na zmniejszenie częstości występowania przerzutów do kości stwierdzono, iż zmniejsza on również liczbę zgonów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Wchłanianie

Podobnie jak inne bisfosfoniany, kłodronian wchłania się z przewodu pokarmowego w niewielkich ilościach - około 2%. Kłodronian wchłania się szybko; po podaniu dawki pojedynczej maksymalne stężenie we krwi występuje po 30 minutach. W związku z dużym powinowactwem kłodronianu do wapnia i innych kationów dwuwartościowych wchłanianie zmniejsza się, gdy kłodronian przyjmowany jest jednocześnie z pokarmem lub lekami zawierającymi kationy dwuwartościowe. W badaniu, w którym za punkt odniesienia traktowano przyjęcie kłodronianu 2 godziny przed śniadaniem, przyjęcie produktu leczniczego 1 godzinę lub 30 minut przed śniadaniem zmniejszało biodostępność kłodronianu, ale różnica nie była znamienna statystycznie (względna biodostępność odpowiednio 91% i 69%). Ponadto, istnieją indywidualne różnice absorpcji kłodronianu z przewodu pokarmowego. Pomimo dużych różnic we wchłanianiu kłodronianu, całkowita ekspozycja organizmu na kłodronian w czasie długotrwałego leczenia pozostaje stała.

- Dystrybucja i wydalanie

Kłodronian wiąże się z białkami osocza w niewielkim stopniu, średnia objętość dystrybucji wynosi 20-50 l. Eliminacja kłodronianu z krwi odbywa się w dwóch fazach: faza dystrybucji z okresem półtrwania wynoszącym około 2 godzin oraz faza eliminacji, która jest bardzo wolna, ponieważ kłodronian silnie wiąże się z kośćmi. Kłodronian wydalaný jest głównie przez nerki. Po kilku dniach od podania 80% kłodronianu wydalana się w moczu. Produkt leczniczy związany z kośćmi (około 20% wchłoniętej dawki), wydalaný jest znacznie wolniej; klirens nerkowy wynosi około 75% klirensu osocza krwi.

- Charakterystyka poszczególnych grup pacjentów

Ponieważ kłodronian docelowo oddziałuje na układ kostny, nie występuje jednoznaczna współzależność między stężeniem kłodronianu w osoczu lub we krwi, a właściwościami leczniczymi lub występowaniem działań niepożądanych. Z wyjątkiem niewydolności nerek, która wpływa na zmniejszenie nerkowego klirensu kłodronianu, żaden znany czynnik, jak np. wiek, metabolizm kłodronianu lub stan patologiczny, nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

- Toksyczność ostra

W badaniach prowadzonych na myszach i szczurach, po jednorazowym podaniu kłodronianu, oznaczono następujące wielkości LD₅₀:

Podanie doustne	Podanie dożylnie
>3600 mg/kg mc. (mysz)	160 mg/kg mc. (mysz)
2200 mg/kg mc. (szczur)	120 mg/kg mc. (szczur)

U myszy i szczurów, kliniczne objawy zatrucia ostrego to zaburzenie aktywności motorycznej, wystąpienie drgawek, utrata świadomości i bezdech. U świnki morskiej dawka 240 mg/kg mc. podana dożylnie jest toksyczna po dwóch lub trzech infuzjach.

- Tolerancja ogólna

Badanie oceniające toksyczność po podaniu wielokrotnym (toksyczność przewlekła), trwające od 2 tygodni do 12 miesięcy prowadzono na szczurach i świnkach morskich. W każdym z tych badań zanotowano kilka przypadków zgonów. U szczurów, podanie dożylnie dawki 140 do 160 mg/kg mc./dobę powodowało śmierć zwierząt w ciągu 1 do 7 dni. U świnek morskich, podanie dożylnie dawki 80 mg/kg mc./dobę powodowało po 7 do 13 dniach, wystąpienie wymiotów i ogólne osłabienie, a następnie śmierć zwierząt. Po podaniu doustnym dawki 100 do 480 mg/kg mc./dobę u szczurów i dawki 800 mg/kg mc./dobę u świnek morskich nie zanotowano śmierci zwierząt w wyniku podawania produktu leczniczego.

W badaniach dotyczących toksyczności obserwowano wpływ kłodronianu na następujące organy: (zaobserwowane zmiany podano w nawiasach): kości (nadmierna mineralizacja związana z farmakologicznym działaniem kłodronianu), przewód pokarmowy (podrażnienie), krew (limfopenia, wpływ na hemostazę), nerki (poszerzenie cewek nerkowych, białkomocz), wątroba (zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi).

- Wpływ na reprodukcję

W badaniach prowadzonych na zwierzętach, kłodronian nie powodował uszkodzenia płodów, ale duże dawki powodowały zmniejszenie reprodukcji samców. Po miesiącu od podskórnego podania kłodronianu, w szkieletcie nowonarodzonych szczurów obserwowano zmiany przypominające osteopetrozę, związane z farmakologicznym działaniem kłodronianu.

- Genotoksyczność i działanie rakotwórcze

Nie wykazano właściwości genotoksycznych kłodronianu. W badaniach na myszach i szczurach nie wykazano działania rakotwórczego produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

laktoza jednowodna
talk
wapnia stearynian
krzemionka koloidalna bezwodna

Kapsułka:

żelatyna
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek żółty (E172)
żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie należy stosować produktu leczniczego po upływie terminu ważności podanego na opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Al – 10 blistrów po 10 kapsułek twardych w blistrze, w tekturowym opakowaniu.

Biały pojemnik z HDPE, zamknięty nakrętką z LDPE - 100 kapsułek twardych w opakowaniu jednostkowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2601/Z
R/0298

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

30.09.1992 r.
/10.07.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO