

sp.zn. sukls117779/2022

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lodronat 520 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje dinatrii clodronas 520 mg (jako dinatrii clodronas tetrahydricus 649,7 mg).

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy (4,875 mg); sodík (3,6 mmol).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Popis přípravku: bílé podlouhlé potahované tablety s půlicí rýhou na obou stranách a s označením E9 na jedné straně.

Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Osteolýza jako výsledek metastáz solidních tumorů (např. karcinomu prsu, prostaty a štítné žlázy) do kostí nebo při hemoblastózách (např. mnohočetný myelom).
- Hyperkalcemie při metastázách nádorů do kostí nebo tumorem indukovaná destrukce kostí bez metastáz do kostí.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Kyselina klodronová je eliminována zejména ledvinami, proto je během léčby kyselinou klodronovou nutný adekvátní příjem tekutin.

#### Dávkování

##### *Dospělí*

Doporučená denní dávka jsou 2 potahované tablety (odpovídající 1 040 mg dinatrium-klodronátu). V jednotlivých případech může být nutné vyšší denní dávkování až do maxima 4 potahovaných tablet denně (odpovídající 2 080 mg dinatrium-klodronátu).

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Kyselina klodronová je eliminována zejména ledvinami, proto je u pacientů s poruchou funkce ledvin nutná opatrnost; denní dávky přesahující 1 040 mg nemají být podávány nepřetržitě.

Doporučená redukce dávek kyseliny klodronové je následující:

Porucha funkce ledvin	Clearance kreatininu v ml/min	Dávka
Lehká	50-80 ml/min	1 040 mg denně (není doporučeno žádné snížení dávky)
Středně těžká	30-50 ml/min	75 % doporučené denní dávky
Těžká*	< 30 ml/min	50 % doporučené denní dávky

\* Pro perorálně podávanou kyselinu klodronovou nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje u pacientů s renálním poškozením s clearance kreatininu pod 10 ml/min. V těchto případech nemá být kyselina klodronová podávána s výjimkou krátkodobého použití při čistě funkční insuficienci ledvin vyvolané zvýšenými sérovými hladinami vápníku.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla u pediatrických pacientů stanovena.

#### *Starší pacienti*

Pro starší pacienty není doporučeno žádné zvláštní dávkování. Do klinických studií byli zahrnuti i pacienti starší 65 let a žádné nežádoucí účinky specifické pro tuto skupinu nebyly hlášeny.

#### Způsob podání

Perorální podání

Potahované tablety mohou být užity v jedné dávce, nebo pokud je to potřebné ke zvýšení gastrointestinální tolerance rozděleně ve dvou stejných dávkách.

Po užití přípravku Lodronat si pacient nemá lehnout, ale má zůstat ve vzpřímené poloze po dobu 30 až 60 minut, aby se předešlo poškození horní části trávicího ústrojí, především jícnu, které se může objevit v důsledku podráždění sliznice (viz také bod 4.4).

Jednotlivá denní dávka a první rozdělená dávka se mají přednostně užívat ráno na lačno a mají se zapít sklenicí vody. Pacient po následující hodinu nemá jíst, pít (jiné nápoje než čistou vodu) ani užívat jiné perorální léčivé přípravky.

Pokud je aplikováno rozdělené dávkování, pak první dávka se má užít dle výše uvedených instrukcí. Druhá dávka se pak má užít mezi jídly, více než dvě hodiny po posledním jídle, pití (nápoje jiné než čistá voda) či užití jiných perorálních léčivých přípravků a jednu hodinu před dalším jídlem, pitím (nápoje jiné než čistá voda) či užitím jiných perorálních léčivých přípravků.

Kyselina klodronová se nikdy nemá užívat s mlékem, jídlem nebo léčivými přípravky obsahujícími vápník nebo jiné dvojmocné kationty, protože mohou narušit absorpci kyseliny klodronové.

Léčba přípravkem Lodronat je obvykle dlouhodobá a její trvání závisí na průběhu onemocnění.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- současná léčba jinými bisfosfonáty
- porucha funkce ledvin s clearance kreatininu pod 10 ml/min vyjma krátkodobého užití u čistě funkční renální insuficience vyvolané zvýšenými hladinami vápníku v séru
- těžký akutní zánět gastrointestinálního traktu
- v době těhotenství a kojení

Stejně jako některé další bisfosfonáty je i kyselina klodronová kontraindikovaná u pacientů s abnormalitami jícnu, které vedou k jeho zpomalenému vyprazdňování, jako je např. striktura nebo achalázie (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Během léčby kyselinou klodronovou je nutný adekvátní příjem tekutin. Toto je obzvláště důležité u pacientů s hyperkalcemií nebo poruchou funkce ledvin.

Před léčbou a během léčby přípravkem Lodronat musí být v pravidelných intervalech monitorována funkce ledvin pomocí hladin sérového kreatininu (doporučeno každé 4 týdny).

Kyselina klodronová má být podávána s opatrností pacientům s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

Před perorální léčbou a během perorální léčby kyselinou klodronovou musí být pravidelně monitorována hladina sérového vápníku. V případě nástupu hypokalcemie se musí dávky přípravku snížit podle individuální potřeby.

Přípravek Lodronat nemá být užíván dětmi, protože chybí klinické zkušenosti s podáváním přípravku pacientům této věkové skupiny.

Také je třeba pravidelně kontrolovat krevní obraz, funkce jater a sérovou hladinu fosfátu před léčbou a během léčby. Je doporučeno monitorovat sérové aminotransferázy.

##### *Osteonekróza čelisti*

Osteonekróza čelisti obvykle spojená s extrakcí zubu a/nebo místní infekcí (včetně osteomyelitidy) byla hlášena u onkologických pacientů léčených intravenózními a perorálními bisfosfonáty. Velký počet těchto pacientů podstoupil také chemoterapii a léčbu kortikosteroidy. U pacientů s přítomnými rizikovými faktory (např. nádor, chemoterapie, radioterapie, léčba kortikosteroidy, špatná zubní hygiena) má být před zahájením léčby bisfosfonáty zvaženo preventivní stomatologické ošetření a u pacientů léčených bisfosfonáty nemají být prováděny invazivní stomatologické zákroky.

Stav pacientů, u nichž dojde v průběhu léčby bisfosfonáty k rozvoji osteonekrózy čelisti, se z důvodu stomatologické operace může zhoršit. Pro pacienty, jejichž stav vyžaduje stomatologický zásah, nejsou k dispozici žádné údaje, které by nasvědčovaly tomu, že přerušení léčby bisfosfonáty snižuje riziko výskytu osteonekrózy čelisti. Klinické posouzení stavu každého pacienta ošetřujícím lékařem na základě individuálního hodnocení poměru přínosu léčby vůči riziku, má být vodítkem ke stanovení léčebného plánu.

##### *Osteonekróza zevního zvukovodu*

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.

#### *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 třísele, 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, boku nebo třísla a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit s ohledem na možnou inkompletní zlomeninu femuru.

#### *Podráždění sliznice horní části gastrointestinálního traktu*

Perorálně podávané bisfosfonáty mohou způsobovat lokální podráždění sliznice horní části gastrointestinálního traktu. Vzhledem k těmto možným dráždivým účinkům a možnosti zhoršení již existujícího onemocnění je třeba pacientům s aktivním onemocněním horní části gastrointestinálního traktu (např. prokázaný Barrettův jícen, dysfagie, další onemocnění jícnu, gastritida, duodenitida nebo vředy) podávat kyselinu klodronovou s opatrností.

U pacientů léčených perorálními bisfosfonáty byly hlášeny nežádoucí účinky, jako jsou ezofagitida, jícnové vředy a jícnové eroze, v některých případech závažné a vyžadující hospitalizaci, ve vzácných případech pak doprovázené krvácením nebo vedoucí ke striktuře nebo perforaci jícnu. Riziko závažných nežádoucích účinků v oblasti jícnu se zdá vyšší u pacientů, kteří nepostupují podle dávkovacích pokynů a/nebo kteří pokračují v užívání perorálních bisfosfonátů po rozvinutí příznaků nasvědčujících podráždění jícnu. Pacienti mají dávkování věnovat zvýšenou pozornost a mají být schopni toto dávkování dodržovat.

Lékaři si mají být vědomi všech známek a příznaků, které by mohly naznačovat na možnou reakci jícnu, a pacienti mají být poučeni, aby přerušili léčbu kyselinou klodronovou a vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich rozvine dysfagie, odynofagie, retrosternální bolest nebo pokud se objeví nebo zhorší pálení žáhy.

I přesto, že v kontrolovaných klinických studiích nebylo pozorováno zvýšení rizika, po uvedení přípravku na trh byly v souvislosti s užíváním perorálních bisfosfonátů hlášeny případy žaludečních a duodenálních vředů, z nichž některé byly závažné a s komplikacemi.

#### *Pomocné látky*

Léčivý přípravek Lodronat obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsopcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje 83,4 mg sodíku v jedné potahované tabletě, což odpovídá 4 % 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 užívání jiných bisfosfonátů je kontraindikováno.

Vzhledem k tomu, že kyselina klodronová tvoří špatně rozpustné komplexy s dvojmocnými kationty, je absorpce perorálně podané kyseliny klodronové snížena potravou s vysokým obsahem vápníku, jako je např. mléko a mléčné výrobky a všechny přípravky obsahující železo, vápník nebo hořčík (např. antacida).

Účinek kyseliny klodronové na snižování koncentrace vápníku v krvi může být zesílen podáním aminoglykosidů (a to jak současně, tak s odstupem jednoho až několika týdnů). V ojedinělých případech byla zaznamenána závažná hypokalcemie. Pozornost má být také věnována možnému simultánnímu výskytu hypomagnesemie.

V případě současného podání kyseliny klodronové a NSAID, nejčastěji diklofenaku, byla hlášena renální dysfunkce.

Při současném podání estramustin-fosfátu s kyselinou klodronovou bylo hlášeno zvýšení sérových koncentrací estramustin-fosfátu až o 80 %.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### *Těhotenství*

U zvířat kyselina klodronová prochází přes placentární bariéru, avšak není známo, zda přechází do lidského plodu. Také není známo, zda kyselina klodronová poškozuje plod nebo ovlivňuje reprodukci u lidí. Existují pouze omezená data o použití kyseliny klodronové u těhotných žen. Použití kyseliny klodronové v těhotenství a u fertálních žen, které nepoužívají účinnou antikoncepci, je kontraindikováno.

##### *Kojení*

Není známo, zda je kyselina klodronová vylučována do mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit.

Kojení musí být po dobu léčby kyselinou klodronovou přerušeno.

##### *Fertilita*

Ve studiích na zvířatech nezpůsobila kyselina klodronová žádné poškození plodu, avšak ve vysokých dávkách snížila plodnost samců. O působení kyseliny klodronové na plodnost u lidí nejsou dostupné žádné klinické údaje.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Lodronat nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je průjem, který je obvykle mírný a vyskytuje se častěji při podávání vyšších dávek.

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )	Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému		Alergická reakce	Bronchokonstrikce	
Poruchy metabolismu a výživy	Asymptomatická hypokalcemie	Symptomatická kalcemie, zvýšená hladina sérového parathormonu ve spojení se sníženou hladinou sérového vápníku, zvýšená hladina sérové alkalické fosfatázy*		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea <sup>§</sup> , zvracení <sup>§</sup> a průjem <sup>§</sup>			Podráždění sliznice horní části gastrointestinálního traktu, ezofagitida, ezofageální vředy, ezofageální eroze, vředy žaludku a duodena <sup>#</sup>
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené hladiny aminotransferáz obvykle v mezích normálu	Zvýšené hladiny aminotransferáz na více než dvojnásobek normálu bez dalších abnormalit hepatických funkcí		
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Hypersensitivní reakce manifestující se jako kožní reakce		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Atypické zlomeniny subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů)	Osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů)	Osteonekróza čelistí
Poruchy ledvin a močových cest		Zhoršení renálních funkcí		

Třídy orgánových systémů	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Vyšetření			Snížení sérového fosfátu, zvýšení sérové laktát dehydrogenázy	

\* U pacientů s metastázami může být také způsobeno onemocněním jater a kostí

<sup>s</sup> Obvykle mírného charakteru

<sup>#</sup> Někdy závažné a s komplikacemi

#### Postmarketingové sledování

##### - *Poruchy oka*

V rámci postmarketingového sledování byla hlášena uveitida ve spojení s podáváním kyseliny klodronové. S dalšími bisfosfonáty byly hlášeny následující reakce: konjunktivitida, episkleritida a skleritida. Konjunktivitida byla hlášena pouze v případě pacienta užívajícího současně další bisfosfonát. Při podávání kyseliny klodronové zatím nebyla hlášena episkleritida a skleritida (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů).

##### - *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*

Porucha respiračních funkcí u pacientů s aspirinsenzitivním astmatem. Hypersenzitivní reakce manifestující se jako respirační porucha.

##### - *Poruchy ledvin a močových cest*

Porucha renálních funkcí (zvýšení sérového kreatininu a proteinurie), závažné poškození ledvin zejména po rychlé intravenózní infuzi vysokých dávek. Byly hlášeny jednotlivé případy selhání ledvin, vzácně s fatálním koncem, obzvláště při současném užití NSAID, nejčastěji po použití diklofenaku.

##### - *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*

Hlášeny byly ojedinělé případy osteonekrózy čelisti, primárně u pacientů s předchozí léčbou amino-bisfosfonáty jako je zoledronát a pamidronát (viz také bod 4.4). U pacientů užívajících kyselinu klodronovou byly hlášeny závažné bolesti kostí, kloubů a/nebo bolesti svalů. Tato hlášení však byla ojedinělá a v randomizovaných placebem kontrolovaných studiích nebyl pozorován žádný signifikantní rozdíl mezi pacienty užívajícími placebo a pacienty užívajícími léčivý přípravek. Počátek výskytu symptomů se pohyboval v rozmezí dnů až několika měsíců po zahájení léčby kyselinou klodronovou.

#### 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

### *Príznaky*

Očkávanými príznaky jsou nauzea a zvracení. Teoreticky se může rozvinout i hypokalcemie jako důsledek tvorby komplexů s vápníkem.

Při podávání vysokých dávek kyseliny klodronové nitrožilně bylo hlášeno zvýšení sérového kreatininu a renální dysfunkce. Po náhodném požití 20 000 mg (50× 400 mg) kyseliny klodronové byl hlášen případ celkového selhání ledvin a poškození jater.

### *Léčba*

Léčba předávkování má být symptomatická. Je zapotřebí zajistit adekvátní hydrataci a monitorovat renální a hepatické funkce a sérový vápník.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující stavbu a mineralizaci kostí, bisfosfonáty, kyselina klodronová

ATC kód: M05BA02

Bisfosfonáty jsou svou strukturou analogické anorganickým pyrofosforečnanům, jsou však odolné vůči enzymatickému a chemickému rozkladu. Bisfosfonáty vykazují vysokou vazebnou afinitu k vápníku, takže jsou selektivně absorbovány do minerálního povrchu kostí. Během přirozené remodelace kostí jsou pak inkorporovány osteoklasty zajišťujícími resorpci kostní tkáně, což v konečném důsledku tlumí odbourávání kosti. Podle chemické struktury a molekulárního způsobu účinku se rozlišují dvě skupiny bisfosfonátů: amino-bisfosfonáty a non-aminové bisfosfonáty.

Kyselina klodronová patří mezi non-aminové bisfosfonáty. Nahrazuje v biochemických pochodech osteoklastů funkční fosfátovou skupinu, takže v nich vznikají analogy adenosintrifosfátu (ATP), které nejsou hydrolyzovatelné. Tím se zhoršuje zásobování osteoklastů energií a tlumí jejich činnost. Může také dojít k jejich apoptóze. Amino-bisfosfonáty naproti tomu selektivně inhibují některé enzymy potřebné k posttranslační modifikaci bílkovin, což následně vyvolává apoptózu osteoklastů. *In vivo* dinatrium-klodronát zabraňuje experimentálně vyvolané destrukci kostí způsobené poruchou funkce gonád, imobilizací, kortikosteroidy, heparinem, parathyroidálním hormonem, retinoidy, tumory nebo tumorovými extrakty. Inhibice endogenního vstřebávání kostí byla dokumentována kinetickými studiemi s <sup>45</sup>Ca, vylučováním hydroxyprolinu a uvolňováním radioaktivního tetracyklinu dříve uloženého v kostech. V koncentracích, které vedly k inhibici osteolýzy, nemá kyselina klodronová žádný vliv na normální mineralizaci kostí. Po intravenózním podání kyseliny klodronové byl zjištěn pokles hyperkalcemie ve všech studiích, kde byl tento parametr sledován. Účinek kyseliny klodronové začíná po 2 až 3 dnech, normokalcemie byla dosažena po 2 až 3 týdnech. Ve většině případů účinek přetrvává 2 až 3 týdny.

U normokalcemických pacientů se antiosteolytické působení kyseliny klodronové projeví sníženou exkrecí kalcia a hydroxyprolinu do moči. Různé studie prokázaly, že kyselina klodronová též snižuje výskyt zlomenin. Ve studii u pacientů s mnohočetným myelomem nebo metastázami ze solidních tumorů přípravek zmírnil bolesti kostí a zlepšil subjektivní pocit, ať už byl podáván intravenózně nebo perorálně. Denní užívání přípravku Lodronat snižuje tvorbu nových osteolytických ložisek v kostech a další růst již existujících.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**



Jako u všech bisfosfonátů je střevní resorpce kyseliny klodronové při perorálním užívání nízká (1-3 %). Z absorbovaného množství je 70 % vylučováno ledvinami. Většina zbývajícího množství je vázána na kostní tkáň. Pro vysokou afinitu k minerálu kostí působí kyselina klodronová selektivně na kostní tkáň. Látka se nemetabolizuje, ale je nezměněná vylučována močí.

Když je koncentrace kyseliny klodronové stanovována po dostatečně dlouhém období, nalezneme několik poločasů, svědčících o jejím multikompartmentálním chování. Byly nalezeny tři poločasy: 1 hod., 5-6 hod. a 10-16 hod. Na základě zjištěných poločasů a dlouhodobých pozorování se při doporučených denních dávkách neočekává žádná kumulace. Zvýšená úvodní dávka není nutná, neboť účinného léčení je možno dosáhnout perorálním užíváním a doporučených denních dávek. Pro nízkou absorpci kyseliny klodronové je silnější a rychlejší účinek dosahován počáteční intravenózní dávkou. Klinický účinek kyseliny klodronové závisí na koncentraci látky v místě působení, tj. v kostní tkáni. U pacientů s metastázami do kostí a s různým stupněm poškození ledvin je renální clearance kyseliny klodronové závislá na funkci ledvin. U pacientů s clearance kreatininu mezi 10 až 50 ml/min je nutno snížit dávkování.

Poločas kyseliny klodronové v kostech závisí na rychlosti změn v kostní tkáni. Když je léčivá látka vázaná na kostní tkáň uvolňována během resorpce z kosti, místně působící koncentrace vzrůstají v místě osteolýzy a to má přímý inhibiční účinek na osteoklast a jiné buňky resorbující kosti.

#### *Biologická dostupnost*

Medián biologické dostupnosti kyseliny klodronové ve formě tablet je přibližně 3 až 7,5 %.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### *Akutní toxicita*

myš, samice	LD50	236 mg/kg i.v. > 2000 mg/kg p.o.
myš, samec	LD50	238 mg/kg i.v. > 2000 mg/kg p.o.
potkan, samice	LD50	i.v. nezjišťováno > 1798 mg/kg p.o.
potkan, samec	LD50	65 mg/kg i.v. 1635 mg/kg p.o.

#### *Subchronická a chronická toxicita*

Při i.v. dávkování déle než 4 týdny byly dávky 45 mg/kg (psi) a 80 mg/kg (potkani) stále v tolerovaných mezích.

Kyselina klodronová vykazuje relativně malou toxicitu při denním perorálním podání. U psů byla dávka 40mg/kg chronicky (9 měsíců perorálního podání) v tolerovaném rozmezí.

Při denním perorálním užívání v časovém období delším než 52 týdnů u potkanů se ukázala dávka 250 mg/kg jako mezní v rámci tolerance. U selat (1 rok) byla denní dávka 300 mg/kg perorálně snášena bez známek toxicity.

Při vyšším dávkování, v závislosti na druhu a způsobu užívání, se projeví změny mukózy a submukózy gastrointestinálního traktu a rovněž známky začínající jaterní parenchymatozní reakce spojené se zvýšenou aktivitou jaterních enzymů v séru. Poškození ledvin je spojeno se vzrůstem koncentrace BUN nebo výskytem proteinů v tubulech (jen při vysokých i.v. dávkách). V toxikologických studiích nebyly nalezeny významnější hematologické změny.

#### *Kancerogenita a mutagenita*

Ve studiích provedených na potkanech a myších při použití dávek, které jsou již částečně toxické a vyvolávají výrazné změny kostní struktury (dávky do 200 mg/kg/den u potkanů a do 400 mg/kg/den u myší) nebyl prokázán jakýkoli onkogenní potenciál kyseliny klodronové.

Nebyly zjištěny žádné mutagenní vlastnosti většího rozsahu kyseliny klodronové při zkouškách *in vitro* a *in vivo*.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mikrokrystalická celulóza, kukuřičný škrob, sodná sůl karboxymethylškrobu, mastek, magnesium-stearát, hypromelóza 2910, polyakrylátová disperze 30%, monohydrát laktózy, oxid titaničitý, polysorbát 80, dihydrát natrium-citrátu, makrogol 10000.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr AL/PVC, krabička.

Velikost balení: 60 potahovaných tablet, 120 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **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**

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Hohenzollerndamm 150-151

14199 Berlín

Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

87/139/99-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 10.3.1999

Datum posledního prodloužení registrace: 21.7.2010

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

2. 6. 2022