

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bonefos 800 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 800 mg dinatriumklodronaattia. Valmisteessa vaikuttava aine on dinatriumklodronaattitetrahydraattina.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natrium 130 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, ovaali, jakourteinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella merkintä L134. Tabletin koko 9 x 20 mm; paino n. 1240 mg.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Syöpätauteihin liittyvän hyperkalsemian ja osteolyyttisten luumetastaasien hoito.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Klodronaatti eliminoiduu pääasiassa munuaisten kautta. Tämän vuoksi riittävästä nesteiden saannista on huolehdittava klodronaattihoidon aikana.

*Pediatriset potilaat:* Lääkkeen käytön turvallisuutta ja tehoa lapsille ei ole tutkittu.

*Iäkkäät potilaat:* Iäkkäille ei ole erityisiä annostusohjeita. Kliinisissä tutkimuksissa on ollut mukana yli 65-vuotiaita, eikä mitään tälle ikäryhmälle tyypillisiä haittavaikutuksia ole raportoitu.

Bonefos-tabletit tulisi niellä kokonaisina. Bonefos 800 mg -tabletti voidaan puolittaa nielemisen helpottamiseksi, mutta tabletin puolikkaat on otettava saman kerta-annoksen yhteydessä. Bonefos-tabletteja ei saa murskata eikä liuottaa ennen lääkkeen ottamista.

1600 mg:n vuorokausiannos suositellaan otettavaksi kerta-annoksena. Käytettäessä tätä suurempia vuorokausiannoksia, 1600 mg ylittävä osa annoksesta suositellaan otettavaksi erikseen (toisena annoksena) alla mainitulla tavalla.

Kerta-annos tai ensimmäinen annos kahdesta olisi mieluiten otettava aamulla vesilasillisen kera tyhjään mahaan. Tämän jälkeen tulisi olla tunnin ajan syömättä, juomatta (muuta kuin pelkkää vettä) ja ottamatta suun kautta muita lääkkeitä.

Kun lääke otetaan kahtena vuorokausiannoksena, ensimmäinen annos tulisi ottaa kuten on edellä suositeltu. Toinen annos tulisi ottaa aterioiden välillä tunti ennen syömistä, juomista tai muiden lääkkeiden ottamista, ja

niin että yli kaksi tuntia on kulunut edellisestä syömisestä, juomisesta (muuta kuin pelkkää vettä) tai muiden lääkkeiden ottamisesta.

Klodronaattia ei saa missään tapauksessa ottaa maidon, ruoan eikä muiden lääkkeiden kanssa, jotka sisältävät kalsiumia tai muita kahdenarvoisia kationeja, koska nämä estävät klodronaatin imeytymistä.

#### Aikuiset joiden munuaisten toiminta on normaali:

Syöpätauteihin liittyvän hyperkalsemian hoito:

Laskimoinfuusiona annettavaa klodronaattia suositellaan syöpätauteihin liittyvän hyperkalsemian hoitoon. Jos kuitenkin hoito annetaan suun kautta, tulisi käyttää suurta 2400-3200 mg aloitusannosta ja pienentää annosta vähitellen yksilöllisen vasteen mukaan 1600 mg vuorokausiannokseen.

Syöpätauteihin liittyvien osteolyyttisten luumetastaasien hoito:

Käytettäessä suun kautta otettavaa klodronaattia luun lisääntyneen resorption hoitoon potilaalle, jolla ei ole hyperkalsemiaa, suositeltu aloitusannos on 1600 mg/vrk. Annosta voi suurentaa, jos se on kliinisesti arvioiden tarpeen, mutta suurempia annoksia kuin 3200 mg/vrk ei suositella.

#### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat:

Klodronaatti eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. Siksi sitä on käytettävä varoen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville; suurempia annoksia kuin 1600 mg vuorokaudessa ei tulisi käyttää jatkuvasti.

Klodronaattiannosta suositellaan pienennettäväksi seuraavasti:

Munuaisten vajaatoiminta	Kreatiniinipuhdistuma, ml/min	Annos
Lievä	50–80 ml/min	1600 mg/vrk (annosta ei tarvitse pienentää)
Kohtalainen	30–50 ml/min	1200 mg/vrk
Vaikea *)	< 30 ml/min	800 mg/vrk

\*) Suun kautta annosteltavasta klodronaatista ei ole saatavilla farmakokineettistä tietoa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min. Käyttöä näissä tapauksissa tulisi välttää, paitsi lyhytaikainen käyttö puhtaasti toiminnallisessa munuaisten vajaatoiminnassa, joka johtuu kohonneesta seerumin kalsiumpitoisuudesta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

Samanaikainen hoito muilla bisfosfonaateilla.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Klodronaattihoidon aikana on huolehdittava riittävästä nesteiden saannista. Tämä on erityisen tärkeää, jos potilaalla on hyperkalsemiaa tai munuaisten vajaatoimintaa.

Munuaisten toimintaa, seerumin kreatiniini-, kalsium- ja fosfaattipitoisuuksia on seurattava ennen hoitoa ja hoidon aikana.

Kliinisissä tutkimuksissa on esiintynyt transaminaasiarvojen oireetonta ja ohimenevää suurenemista, ilman vaikutusta muihin maksan toimintakokeisiin. Seerumin transaminaasiarvojen seuranta on suositeltavaa (ks. myös kohta 4.8).

Klodronaattia on käytettävä varoen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (ks. annossuositusta kohdassa 4.2 Annostus ja antotapa).

Leuan osteonekroosia joka yleensä liittyy hampaanpoistoon ja/tai paikalliseen tulehdukseen (mukaan lukien osteomyeliitti), on raportoitu syöpäpotilailla, jotka ovat saaneet sekä laskimoon annettavaa että suun kautta otettavaa bisfosfonaattihoitoa. Useat näistä potilaista ovat saaneet myös kemoterapiaa ja kortikosteroideja.

Ehkäisevää hammashoitoa tulee harkita ennen bisfosfonaattihoitoa, jos potilaalla on myös muita riskitekijöitä (esim. syöpä, kemoterapia, sädehoito, kortikosteroidit, huono hammashygienia). Invasiivisia hammashoitoja tulee välttää bisfosfonaattihoidon aikana.

Hammaskirurgia saattaa pahentaa tilannetta potilailla, joille on kehittynyt leuan osteonekroosi bisfosfonaattihoidon aikana. Saatavilla ei ole tietoa siitä, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeyttäminen leuan osteonekroosiriskiä potilailla, jotka vaativat hammashoitoa.

Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu bisfosfonaattien käytön ja lähinnä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja kemoterapia ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos bisfosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien

Hoitavan lääkärin tulee tehdä kliininen päätös kunkin potilaan hoitosuunnitelmasta perustuen potilaan yksilöllisten riskien ja hyötyjen arviointiin.

#### *Epätyypilliset reisiluun murtumat*

Epätyypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisurmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluun on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämissäätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arviointiin. Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätäydellisen murtuman varalta.

Tämä lääkevalmiste sisältää 130 mg natriumia per tabletti, joka vastaa 6,4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.”

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Muiden bisfosfonaattien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

Klodronaatin käytön yhteydessä on raportoitu munuaisten vajaatoimintaa, kun sitä on käytetty samanaikaisesti ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID), useimmiten diklofenaakin, kanssa.

Jos klodronaattia käytetään yhdessä aminoglykosidien kanssa, on tavallista suuremman hypokalsemiariskin vuoksi noudatettava erityistä varovaisuutta.

Klodronaatin on todettu suurentavan suun kautta annetun estramustiinifosfaatin pitoisuutta seerumissa jopa 80 %.

Klodronaatti muodostaa huonosti liukenevia yhdisteitä kahdenarvoisten kationien kanssa. Siksi klodronaatin ottaminen samaan aikaan ruoan tai kahdenarvoisia kationeja sisältävien lääkkeiden, kuten antasidien tai rautavalmisteiden, kanssa vähentää merkittävästi sen biologista hyötyosuutta.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa klodronaatti ei aiheuttanut sikiövaurioita, mutta suurilla annoksilla urosten hedelmällisyys heikkeni.

Kliinistä tietoa klodronaatin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

### Raskaus

Ei tiedetä, kulkeutuuko klodronaatti ihmisen sikiöön. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa klodronaatti kulkeutui istukan läpi sikiöön. Ei myöskään tiedetä, vaikuttaako klodronaatti ihmisen lisääntymiskykyyn tai aiheuttaako se sikiövaurioita ihmisellä. Klodronaatin käytöstä raskaana oleville naisille on vain rajoitetusti tietoa. Bonafos-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä.

### Imetys

Ei tiedetä erittykö klodronaatti ihmisen rintamaitoon eikä imetettävälle lapselle aiheutuvaa riskiä voida pois sulkea. Imetys on keskeytettävä Bonafos-hoidon aikana.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei tiedossa.

## 4.8 Haittavaikutukset

Klodronaatin yleisimmin raportoitu haittavaikutus on ripuli. Tämä on yleensä lievää ja esiintyy tavallista useammin suuria annoksia käytettäessä.

Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä sekä suun kautta otettavan että suoneen annettavan klodronaattihoidon yhteydessä, vaikka reaktioiden esiintyvyydessä voi olla eroja.

Elinjärjestelmä	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1000	Hyvin harvinainen < 1/10 000
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus	Oireeton hypokalsemia	Oireinen hypokalsemia, seerumin suurentuneet lisäkilpirauhashormonipitoisuudet liittyen seerumin kalsiumpitoisuuksien pientymiseen, seerumin suurentuneet alkaliset fosfataasin pitoisuudet*	
Kuulo ja tasapainoelin			Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkavaikutus)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli**, pahoinvointi**, oksentelu**		
Maksa- ja sappi	Aminotransferaasipitoisuuksien suureneminen pysyen tavallisesti normaaleissa rajoissa	Aminotransferaasipitoisuuksien suureneminen yli kaksinkertaisiksi normaaliarvoihin verrattuna ilman, että siihen liittyy maksan vajaatoimintaa	
Iho ja ihonalainen kudus		Yliherkkyystyypit ihoreaktiot	

\* jos potilaalla on metastaaseja, haittavaikutus voi johtua myös maksa- tai luumetastaaseista

\*\* yleensä lievä

Sopivinta MedDRA-termiä on käytetty kuvaamaan tiettyä oiretta ja sen synonyymejä ja sairauksiin liittyviä muita tiloja.

### **Tiedot haittavaikutuksista markkinoille tulon jälkeen**

- Silmät

Markkinoille tulon jälkeen uveiittia on raportoitu Bonefos-valmisteen käytön yhteydessä. Muiden bisfosfonaattivalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia reaktioita: konjunktiviitti, episkleriitti ja skleriitti. Konjunktiviittia on raportoitu vain yhdellä Bonefos-valmistetta käyttäneellä potilaalla, kun samanaikaisesti käytettiin myös toista bisfosfonaattivalmistetta (bisfosfonaatin luokkahaittavaikutus).

- Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hengitystoiminnan huononeminen asetyylisalisyylihapolle herkillä astmapotilailla. Hengitystieoireina ilmenevät yliherkkyysreaktiot.

- Munuaiset ja virtsatiet

Munuaisten toiminnan huononeminen (suurentunut seerumin kreatiinipitoisuus, proteinuria), vaikea munuaisvaurio etenkin, kun annetaan suuri annos klodronaattia nopeasti suoneen (ks. annostusohjeet kohdassa 4.2 "Annostus ja antotapa – Infuusio laskimoon – Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat").

Klodronaatin käytön yhteydessä on raportoitu yksittäisiä munuaisten vajaatoimintatapauksia, etenkin kun klodronaattia on käytetty samanaikaisesti ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden, useimmiten diklofenaakin, kanssa.

- Luusto, lihakset ja sidekudos

Yksittäisiä leuan osteonekroositapauksia on raportoitu lähinnä potilailla, jotka ovat saaneet aiemmin hoidoksi aminobisfosfonaatteja, kuten tsoledronaattia ja pamidronaattia (ks. myös kohta 4.4 "Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset"). Vakavaa luu-, nivel- ja /tai lihaskipua on raportoitu Bonefos-valmistetta käyttävillä potilailla. Nämä raportit ovat kuitenkin olleet harvinaisia, ja satunnaistetuissa plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole ilmennyt eroja plasebo- ja Bonefos-valmisteeella hoidetuilla potilailla. Oireiden ilmaantuminen vaihteli päivistä useisiin kuukausiin Bonefos-hoidon aloituksesta.

Markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu seuraavia reaktioita (joiden yleisyys on harvinainen): Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafysealiset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus) (ks. myös kohta 4.4).

#### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### **Oireet**

Seerumin kreatiinipitoisuuden suurenemista ja munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu potilailla, joille on annettu suuria klodronaattiannoksia laskimoon. Vahingossa otetun 20 000 mg (50 x 400 mg)

klodronaattiannoksen jälkeen on raportoitu yksi tapaus, joka aiheutti akuutin munuaisten vajaatoiminnan ja maksavaurion.

### Hoito

Yliannostus hoidetaan oireenmukaisesti. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava, ja munuaisten ja maksan toimintaa sekä seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Bisfosfonaatit, klodronaatti; ATC-koodi: M05BA02

Klodronaatti kuuluu kemiallisesti bisfosfonaatteihin, ja se on luonnossa esiintyvän pyrofosfaatin analogi. Bisfosfonaateilla on voimakas taipumus sitoutua mineralisoituneisiin kudoksiin kuten luuhun. *In vitro* ne estävät kalsiumfosfaatin saostumista ja sen muuttumista hydroksiapatiitiksi sekä hidastavat hydroksiapatiittikiteiden kasvua ja liukenemistä.

Klodronaatin tärkein vaikutusmekanismi on kuitenkin osteoklastien aiheuttaman luun resorptio. Klodronaatti estää useista syistä johtuvaa luun resorptiota. Kasvavilla rotilla luun resorptio estyminen suurilla klodronaattiannoksilla käytettäessä alentaa pitkien luiden metafyysistä.

Ovariektomoiduilla rotilla klodronaatti estää luun resorptiota niinkin pieninä annoksina kuin 3 mg/kg ihonalaisesti kerran viikossa. Klodronaatti estää farmakologisina annoksina luun heikkenemistä. Klodronaatin farmakologinen teho on osoitettu erilaisissa prekliinisissä osteoporoosimalleissa - myös estrogeenin puutteessa. Klodronaatin on osoitettu estävän annosriippuvaisesti luun resorptiota vaikuttamatta haitallisesti luun mineralisaatioon tai muuten luun laatuun. Klodronaatti estää luun resorptiota myös kokeellisessa renaalisessa osteodystrofiassa.

Klodronaatin kyky estää ihmisen luun resorptiota on todettu histologisissa, kineettisissä ja biokemiallisissa tutkimuksissa. Luun resorptio eston tarkkaa vaikutusmekanismia ei kuitenkaan tunneta. Klodronaatti vähentää osteoklastien toimintaa ja pienentää seerumin kalsiumpitoisuutta sekä vähentää kalsiumin ja hydroksiprolin erittymistä virtsaan. Klodronaatti estää rintasyöpään liittyvää lonkan ja lannerangan luukatoa pre- ja postmenopausaalisilla naisilla. Kun klodronaattia on käytetty yksinään luun resorptiota estävinä annoksina, sen ei ole todettu vaikuttavan ihmisen luun normaaliin mineralisaatioon. Lisäksi murtumariskin on todettu pienenevän rintasyöpää ja multipelii myeloomaa sairastavilla.

### **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

Klodronaatin kuten muidenkin bisfosfonaattien imeytyminen ruuansulatuskanavasta on huono, noin 2 %. Klodronaatti imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus seerumissa saavutetaan suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen puolessa tunnissa. Koska klodronaatin affiniteetti kalsiumiin ja muihin kahdenarvoisiin kationeihin on voimakas, se imeytyy hyvin huonosti, jos se otetaan ruoan tai kahdenarvoisia kationeja sisältävien lääkkeiden kanssa. Tutkimuksessa, jossa käytettiin verrokkihoitona klodronaattia kaksi tuntia ennen aamiaista, yhden tunnin ja puolen tunnin aikaväli lääkannoksen ja aamiaisen välillä vähensi klodronaatin biologista hyötyosuutta, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (suhteellinen biologinen hyötyosuus 91 % ja 69 %). Lisäksi klodronaatin imeytyminen maha-suolikanavasta vaihtelee huomattavasti sekä yksilöiden välillä että samalla yksilöllä eri aikoina. Vaikka klodronaatin imeytyminen samallakin potilaalla voi siis vaihdella huomattavasti, on lääkkeen saanti toistuvia annoksia annettaessa vakaata.

#### Jakautuminen ja eliminaatio

Vain pieni osa klodronaattista sitoutuu plasman proteiineihin, ja sen jakautumistilavuus on 20-50 litraa. Klodronaatin eliminoituminen seerumista tapahtuu selvästi kahdessa vaiheessa: jakautumisvaiheen puoliintumisaika on noin kaksi tuntia, ja eliminaatio tapahtuu hyvin hitaasti, koska klodronaatti sitoutuu voimakkaasti luuhun. Klodronaatti eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. Noin 80 % imeytyneestä

klodronaatista erittyy muutaman päivän kuluessa virtsaan, ja munuaispuhdistuma on noin 75 % plasmapuuhdistumasta. Luuhun sitoutunut lääkeaine (noin 20 % imeytyneestä määrästä) erittyy hitaammin.

#### Tietyt potilasryhmät

Koska klodronaatin vaikutus kohdistuu luuhun, ei plasman ja veren klodronaattipitoisuuksien ja lääkevaikutuksen eikä toisaalta haittavaikutusten välillä vallitse selvää yhteyttä. Lukuun ottamatta munuaisten vajaatoimintaa, joka vähentää klodronaatin munuaispuhdistumaa, ei mikään tunnettu ikään, lääkeainemetaboliaan eikä muihin patologisiin tiloihin liittyvä tekijä vaikuta klodronaatin farmakokinetiikkaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Akuutti toksisuus

Kerta-annostutkimuksissa hiirellä ja rotalla on saatu seuraavat LD<sub>50</sub>-arvot:

Anto suun kautta	> 3600 mg/kg (hiiri)
	2200 mg/kg (rotta)
Anto laskimoon	160 mg/kg (hiiri)
	120 mg/kg (rotta)

Hiirellä ja rotalla akuutin toksisuuden kliinisiä merkkejä olivat vähentynyt motorinen aktiivisuus, kouristukset, tajuttomuus ja hengitysvaikeudet. Minisialla 240 mg/kg laskimoon annettuna oli toksinen annos 2-3 infuusion jälkeen.

#### Systeeminen siedettävyys

Rotalla ja minisialla on tehty toistuvan käytön toksisuutta koskevia kokeita, jotka ovat kestäneet kahdesta viikosta vuoteen. Kaikissa kokeissa todettiin joitakin kuolemia. Kun klodronaattia annettiin laskimoon 140 tai 160 mg/kg vuorokaudessa, rottia kuoli 1-7 vuorokauden kuluttua. Minisialla 80 mg/kg vuorokaudessa laskimoon annettuna aiheutti 7-13 vuorokauden kuluttua oksentelua ja yleistä heikkoutta ennen kuolemaa. Tutkimuksissa, joissa annettiin klodronaattia suun kautta rotille 100-480 mg/kg/vrk ja minisioille 800 mg/kg/vrk, ei todettu klodronaattista johtuvia kuolemia.

Toksisuuskokeissa todettiin klodronaatin vaikutuksia seuraavissa elimissä (havaitut muutokset sulkeissa): luu (klodronaatin farmakologisiin vaikutuksiin liittyvä skleroosi), ruuansulatuskanava (ärsytys), veri (lymfopenia, vaikutuksia hemostaasiin), munuaiset (laajentuneet tubulukset, proteinuria) ja maksa (seerumin transaminaasipitoisuuksien suureneminen).

#### Lisääntymistoksisuus

Eläinkokeissa raskaudenaikaisen klodronaattihoidon ei ole todettu aiheuttavan sikiövaurioita, mutta suuret annokset ovat vähentäneet urosten hedelmällisyyttä. Kun vastasyntyneet poikaset olivat saaneet kuukauden ajan ihonalaisesti klodronaattia, niillä todettiin osteopetroosin kaltaisia luustomuutoksia, jotka liittyvät klodronaatin farmakologisiin vaikutuksiin.

#### Genotoksisuus, tumorigenisuus

Klodronaattilla ei ole todettu genotoksista vaikutusta. Karsinogeenisiä vaikutuksia ei ole todettu rotilla ja hiirillä tehdyissä kokeissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Silikoitu mikrokiteinen selluloosa (sisältäen mikrokiteistä selluloosaa ja vedetöntä kolloidista piidioksidia)  
Kroskarmelloosinatrium  
Steariinihappo  
Magnesiumstearaatti

Makrogoli (PEG) 3350  
Polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu)  
Puhdistettu vesi  
Talkki  
Titaanidioksidi (E171)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei tunneta

## **6.3 Kesto aika**

5 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Ei erityisiä säilytysohjeita.

## **6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaus (PVC/Al); 30, 60 ja 100 tablettia.  
Muovipurkki (HDPE), jossa muovikansi (LDPE); 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei ehkä ole saatavilla.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Bonefos-tabletit tulisi niellä kokonaisina. Bonefos 800 mg -tabletti voidaan puolittaa nielemisen helpottamiseksi, mutta tabletin puolikkaat on otettava saman kerta-annoksen yhteydessä. Bonefos-tabletteja ei saa murskata eikä liuottaa ennen lääkkeen ottamista.

Säilytä kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bayer Oy, Pansiontie 47, 20210 Turku

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

12157

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.4.1996  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.4.2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.1.2022



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bonefos 800 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 800 mg dinatriumklodronat som dinatriumklodronattetrahydrat.

Hjälpämne med känd effekt: natrium 130 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit, oval, med skåra, filmdragerad tablett märkt L134 på den ena sidan. Tablettens storlek är 9 x 20 mm; vikt ca 1240 mg.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av hyperkalcemi och benmetastaser vid maligna processer.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Klodronat elimineras huvudsakligen via njurarna. Adekvat vätskeintag måste säkerställas vid behandling med klodronat.

*Pediatrisk population:* Säkerhet och effekt för barn har inte fastställts.

*Äldre:* Ingen dosjustering krävs för äldre patienter. Kliniska studier har omfattat patienter över 65 år och inga specifika biverkningar har rapporterats för denna åldersgrupp.

Bonefos tabletter ska sväljas hela. Bonefos 800 mg tabletten kan delas för att underlätta nedsväljandet, men båda halvorna ska tas vid samma doseringstillfälle. Bonefos tabletter får ej krossas eller lösas upp före intag.

En daglig dos på 1600 mg ska tas som enkeldos. Vid högre dosering bör den dos som överstiger 1600 mg tas som en separat dos enligt nedan.

En daglig enkeldos eller den första av två doser ska helst tas på morgonen på fastande mage tillsammans med ett glas vatten. Patienten ska sedan avstå från att äta, dricka (annat än kranvatten) och ta andra mediciner under en timme.

Om läkemedlet tas som två doser per dygn bör den första dosen tas som rekommenderat ovan. Den andra dosen bör den tas mellan måltiderna en timme före intag av mat, dryck (annat än kranvatten) och andra mediciner, och så att över två timmar har gått sen senaste intag av mat, dryck (annat än kranvatten) och andra mediciner.

Klodronat ska aldrig tas tillsammans med mjölk, mat eller läkemedel som innehåller kalcium eller andra bivalenta katjoner eftersom de försämrar absorptionen av klodronat.

#### Vuxna patienter med normal njurfunktion:

Behandling av hyperkalcemi vid maligna processer:

Behandling med intravenöst klodronat rekommenderas för behandling av hyperkalcemi vid maligna processer. Om peroral behandling ändå sätts in bör begynnelsesdos vara 2400 till 3200 mg dagligen och beroende på individuell respons reduceras dosen gradvis till 1600 mg per dag.

Behandling av bendestruktion vid maligna processer:

Vid peroral behandling med klodronat mot ökad benresorption hos patienter utan hyperkalcemi är rekommenderad startdos 1600 mg dagligen. Dosen kan ökas vid behov, men doser större än 3200 mg per dag rekommenderas inte.

#### Patienter med njursvikt:

Klodronat elimineras huvudsakligen via njurarna. Det bör därför användas med försiktighet på patienter med njursvikt; doser över 1600 mg dagligen bör ej ges kontinuerligt.

Det rekommenderas att klodronatdosen justeras enligt tabellen nedan:

Grad av njursvikt	Kreatininclearance, ml/min	Dos
Mild	50–80 ml/min	1600 mg/dag (justering av dosen behövs ej)
Måttlig	30–50 ml/min	1200 mg/dag
Svår *)	< 30 ml/min	800 mg/dag

\*) Det finns inga farmakokinetiska data för njursviktpatienter med en kreatininclearance under 10ml/min för oralt klodronat. Användning i sådana fall bör undvikas med undantag för kortvarig användning vid enbart funktionell njursvikt, som orsakats av förhöjda nivåer av serumkalcium.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.  
Samtidig behandling med andra bisfosfonater.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Under behandling med klodronat ska tillräckligt vätskeintag säkerställas. Detta är särskilt viktigt hos patienter med hyperkalcemi eller njursvikt.

Njurfunktionen bör kontrolleras med avseende på serumkreatinin-, serumkalcium- och fosfatnivåer före och under behandlingsperioden.

I kliniska studier förekom asymtomatisk, reversibel höjning av transaminaser utan någon inverkan på leverfunktionstester. Det är rekommenderat att kontrollera transaminasvärden i serum (se även avsnitt 4.8)

Försiktighet skall iaktas vid användning hos patienter med njursvikt (se doseringsjustering under 4.2 Dosering och administreringssätt).

Osteonekros i käken, som vanligtvis är relaterat till tandutdragning och/eller lokal infektion (inklusive osteomyelit) har rapporterats hos cancerpatienter som behandlats med bisfosfonater både intravenöst och peroralt. Många av patienterna hade också fått behandling med cytostatika och kortikosteroider.

Förebyggande tandvård bör övervägas innan behandling med bisfosfonater påbörjas hos patienter med samtidiga riskfaktorer (t.ex. cancer, cytostatikabehandling, strålbehandling, kortikosteroider, dålig tandhygien). Invasiv tandvård bör undvikas under behandling med bisfosfonater.

Tandkirurgi kan förvärra tillståndet för patienter som har utvecklat osteonekros i käken under bisfosfonatbehandling. Det finns inga tillgängliga data som ger stöd för att utsättning av bifosfonat skulle minska risken för osteonekros i käken för patienter som behöver genomgå tandingrepp.

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig behandling. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar örönsymtom inklusive kroniska öröninfektioner.

Den behandlande läkarens kliniska bedömning bör ge underlag för en behandlingsstrategi för varje enskild patient baserad på en individuell risk-nyttabedömning.

#### *Atypiska femurfrakturer*

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna kan vara bilaterala och därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskäftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

Detta läkemedel innehåller 130 mg natrium per tablett, motsvarande 6,4% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samtidig användning av andra bifosfonater är kontraindicerat.

Njursvikt har rapporterats vid samtidig behandling med klodronat och icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), oftast diklofenak.

Om klodronat används samtidigt med aminoglykosider ska försiktighet iakttas på grund av ökad risk för hypokalcemi.

Klodronat har rapporterats öka serumkoncentrationen av peroralt intaget estramustinfosfat med upp till 80 %.

Klodronat bildar svårlösliga komplex med bivalenta katjoner. Därför ska klodronat inte intas tillsammans med mat eller läkemedel innehållande bivalenta katjoner, t.ex. antacida eller järnpreparat, eftersom biotillgängligheten minskar markant.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertilitet

I djurförsök har klodronat inte orsakat fosterskador, men vid höga doser minskade hanarnas fertilitet. Det finns inga kliniska data på effekt av klodronat på fertilitet hos människa.

### Graviditet

Det är inte känt om klodronat passerar över till fostret hos människa. Vid undersökningar hos djur har klodronat passerat genom placentabariären till fostret. Det är inte heller känt om klodronat påverkar reproduktionen hos människa eller om det orsakar fosterskador. Det finns endast begränsade data från användning av klodronat hos gravida kvinnor. Användning av Bonefos rekommenderas inte under graviditet eller till kvinnor i fertil ålder som inte använder effektivt skydd mot graviditet.

### Amning

Uppgift saknas om klodronat passerar över i modersmjölk hos människa, och risken för barn som ammas kan inte uteslutas. Amning skall avbrytas under behandling med Bonefos.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inte känt.

## 4.8 Biverkningar

Den vanligaste biverkningen som rapporterats i samband med användning av klodronat är diarré. Det är vanligtvis lindrigt och förekommer oftast vid höga doser.

Biverkningar kan förekomma vid såväl oral som intravenös behandling med klodronat men frekvensen av reaktionerna kan variera.

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100 till < 1/10	Sällsynta ≥ 1/10 000 till < 1/1000	Mycket sällsynta < 1/10 000
Metabolism och nutrition	Asymptomatisk hypokalcemi	Symptomatisk hypokalcemi, förhöjda värden av serumparathormon med åtföljande minskad serumkalciumnivå, förhöjt alkalisk fosfatas*	
Hörsel och balansorgan			Osteonekros i örongången (bisfosonat klassbiverkning)
Magtarm-kanalen	Diarré**, illamående**, kräkningar**		
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser vanligtvis inom normalintervallet	Förhöjda transaminaser, mer än dubbelt så mycket som normalvärdet, utan åtföljande abnormitet i leverfunktion	
Hud och subkutan vävnad		Överkänslighetsreaktion i form av hudreaktion	

\* hos patienter med metastatisk sjukdom kan detta orsakas även av lever- och bensjukdom

\*\* vanligtvis lindrig

Den lämpligaste MedDRA-terminen har använts för att beskriva en viss reaktion och dess synonymer och relaterade tillstånd.

## Efter marknadsföring har följande biverkningar rapporterats:

- Ögon

Efter marknadsföring har uveit rapporterats i samband med användning av Bonefos. Konjunktivit, episklerit och sklerit har rapporterats i samband med användning av andra bisfosfonater. Endast ett fall av konjunktivit har rapporterats efter användning av Bonefos hos en patient som samtidigt behandlades med en annan bifosfonat (bisfosfonat klassbiverkning).

- Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Försämrad lungfunktion hos astmapatienter känsliga för acetylsalicylsyra. Överkänslighetsreaktion i form av andningsbesvär.

- Njurar och urinvägar

Försämrad njurfunktion (förhöjt serumkreatinin och proteinuri), allvarlig njurskada särskilt efter snabb intravenös infusion av höga doser klodronat (se dosering i sektion 4.2 "Dosering och administreringssätt – Intravenös infusion – Patienter med njursvikt").

I samband med användning av klodronat har enstaka fall av njursvikt rapporterats, speciellt vid samtidig användning av NSAID-preparat, oftast diklofenak.

- Muskuloskeletala systemet och bindväven

Enstaka fall av osteonekros i käken, framförallt hos patienter som har behandlats med amino-bisfosfonater som t.ex. zoledronat och pamidronat, har rapporterats (se även sektion 4.4 "Varningar och försiktighet"). Allvarlig smärta i skelett, leder och/eller muskler har rapporterats hos patienter som behandlas med Bonefos. Rapportering har dock varit sällsynt, och i randomiserade placebokontrollerade studier har ingen skillnad visats mellan placebo och patienter som behandlats med Bonefos. Symtomdebut varierade från några dagar till flera månader efter behandlingsstart med Bonefos.

Efter marknadsföring har följande reaktioner (vars frekvens är sällsynt) rapporterats:  
Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning) (se även sektion 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

Förhöjda serumkreatininvärden och nedsatt njurfunktion har rapporterats hos patienter som fått höga intravenösa doser av klodronat. Ett fall av akut njursvikt och leverskada har rapporterats efter oavsiktligt intag av 20 000 mg (50 x 400 mg) klodronat.

### Behandling

Överdoser behandlas symptomatiskt. Adekvat vätsketillförsel skall försäkras och njur- och leverfunktion samt serumkalcium skall övervakas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Bisfosfonater, klodronat; ATC-kod: M05BA02

Klodronat hör kemiskt till bisfosfonater och är en analog till det naturliga pyrofosfat. Bisfosfonater har stark affinitet till mineraliserade vävnader såsom ben. Klodronater har visats *in vitro* hämma utfällning av kalciumfosfat, blockera dess omvandling till hydroxyapatit, fördröja aggregering av apatitkristaller till större kristaller samt minska upplösning av dessa kristaller.

Dock är den viktigaste verkningsmekanismen hämning av osteoklasternas aktivitet vid benresorption. Klodronat hämmar av olika orsaker benresorptionen. Hos växande råttor hämmas benresorptionen vid höga klodronadoser och utvidgar metafys i långa ben.

Hos ovariektomerade råttor hämmar klodronat benresorption vid så låga doser som 3 mg/kg givet subkutant en gång per vecka. Vid terapeutiska doser förhindrar klodronat minskning av benstyrka. Den farmakologiska effekten av klodronat har påvisats i olika prekliniska osteoporosmodeller, inklusive östrogenbrist. Klodronat har visats hämma benförlust linjärt med dosen utan att påverka mineralisering eller andra egenskaper av ben. Klodronat hämmar benresorption även vid experimentell njur-osteodystrofi.

Klodronats förmåga att hämma human benresorption har fastställts genom histologiska, kinetiska och biokemiska studier. Den exakta mekanismen vid benresorptionshämning är emellertid delvis okänd. Klodronat hämmar osteoklasternas aktivitet och därmed minskas kalciumnivån i serum samt utsöndring av kalcium och hydroxyprolin i urinen. Klodronat förebygger benförlust i höfter och ländkotpelare i samband med bröstcancer hos pre- och postmenopausala kvinnor. I koncentrationer som inducerar hämning av benresorptionen tycks klodronat inte påverka den normala mineraliseringsprocessen i benvävnaden. Dessutom har risken för fraktur visat sig vara minskad hos patienter med bröstcancer och multipelt myelom.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Som hos andra bisfosfonater är den gastrointestinala absorptionen av klodronat låg, cirka 2%. Absorptionen av klodronat är snabb, den maximala serumkoncentrationen efter en oral singeldos uppnås inom en halv timme. På grund av klodronats starka affinitet till kalcium och andra bivalenta katjoner är absorptionen försumbar när klodronat tas med måltider eller läkemedel innehållande bivalenta katjoner. I en studie där administrering av klodronat 2 timmar före frukost användes som referensbehandling, minskade ett dos-frukostintervall på en timme eller en halv timme biotillgängligheten av klodronat, men skillnaden var inte statistiskt signifikant (relativ biotillgänglighet 91 % respektive 69 %). Det finns dessutom stora inter- och intraindividuell variationer i den gastrointestinala absorptionen av klodronat. Trots den stora intraindividuell variationen i klodronats absorption förblir exponeringen för klodronat konstant under långvarig behandling.

#### Distribution och elimination

Klodronats plasmaproteinbindning är låg och distributionsvolymen är 20-50 liter. Eliminering av klodronat från serum kännetecknas av två skilda faser: distributionsfasen med en halveringstid på cirka 2 timmar, och en elimineringsfas som är mycket långsam eftersom klodronat är starkt bundet till ben. Klodronat elimineras huvudsakligen via njurarna. Omkring 80 % av absorberat klodronat återfinns i urinen inom några dagar och renalt clearance är omkring 75 % av plasmaclearance. Den substans som är bunden till ben (ungefär 20 % av absorberad mängd) utsöndras långsammare.

#### Patientkaraktäristika

Eftersom klodronat verkar på benen, har inget tydligt samband mellan plasma- eller blodkoncentrationer av klodronat och terapeutisk effekt eller biverkningar påvisats. Bortsett från njursvikt, som minskar renalt clearance av klodronat, påverkas inte den farmakokinetiska profilen av några kända faktorer beträffande ålder, läkemedelsmetabolism eller andra patologiska tillstånd.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### Akut toxicitet

I enkeldosstudier på möss och råttor erhöles följande LD<sub>50</sub>-värden:

Oral administration	> 3600 mg/kg (mus)
	2200 mg/kg (råtta)
Intravenös administration	160 mg/kg (mus)
	120 mg/kg (råtta)

Tecken på akut toxicitet hos mus och råtta var försämrad motorisk aktivitet, krampanfall, medvetslöshet och dyspné. Hos minigris var en intravenös dos på 240 mg/kg toxisk efter 2-3 infusioner.

#### Systemisk tolerabilitet

Toxicitetsstudier som har pågått från två veckor till ett år för upprepad toxicitet har gjorts på råtta och minigris. Dödsfall hittades i alla studier. Dagliga doser på 140 eller 160 mg/kg klodronat givet intravenöst var letalt för råtta efter 1-7 dagar. En daglig dos på 80 mg/kg givet intravenöst till minigris orsakade kräkningar och allmän kraftlöshet efter 7-13 dagar innan djuret dog. Ingen testsubsstansrelaterad mortalitet observerades vid peroral daglig dos 100-480 mg/kg till råtta och 800 mg/kg till minigris.

Toxicitetsstudier visade effekter av klodronat i följande organ (observerade förändringar inom parentes): ben (skleros kopplad till den farmakologiska effekten av klodronat), magtarmkanalen (irritation), blod (lymfopeni, påverkan på hemostas), njurar (vidgade tubuli, proteinuri), och lever (förhöjning av serumtransaminaser).

#### Reproduktionstoxicitet

Djurstudier med klodronat under graviditet har inte visats orsaka fosterskador, men stora doser har minskat fertiliteten hos hanar.

Efter en månads subkutan administrering av klodronat till nyfödda ungar, fann man osteopetros-liknande förändringar relaterade till farmakologiska effekter av klodronat.

#### Genotoxicitet, tumörgenicitet

Klodronat har inte visat genotoxisk potential. Inga karcinogena effekter har observerats i studier på mus och råtta.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Silikonerad mikrokristallin cellulosa (som innehåller mikrokristallin cellulosa och vattenfri kolloidal kiseloxid)  
Kroskarmellosnatrium  
Stearinsyra  
Magnesiumstearat  
Makrogol (PEG) 3350  
Polyvinylalkohol (partiellt hydrolyserad)  
Renat vatten  
Talk  
Titandioxid (E171)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackning (PVC/Al); 30, 60 och 100 tabletter.

Plastburk (HDPE) med plastlock (LDPE); 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Bonefos-tabletter bör sväljas hela. Bonefos 800 mg tablett kan delas för att underlätta nedsväljning men tablettens båda halvor ska tas vid samma doseringstillfälle. Bonefos-tabletter får inte krossas eller lösas upp innan de tas.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer Oy, Pansiovägen 47, 20210 Åbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

12157

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 1.4.1996

Datum för den senaste förnyelsen: 3.4.2006

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.1.2022