

Gebrauchsinformation: Information für Patienten**Bonefos pro infusione**

60 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Zur Anwendung bei Erwachsenen

Dinatriumclodronat 4 H₂O**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Bonefos pro infusione und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bonefos pro infusione beachten?
3. Wie ist Bonefos pro infusione anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Bonefos pro infusione aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Bonefos pro infusione und wofür wird es angewendet?

Bonefos pro infusione gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, den sogenannten Bisphosphonaten, die helfen, die Entkalkung der Knochen (Calciumverlust) zu verhindern.

Der Wirkstoff in Bonefos pro infusione ist Dinatriumclodronat 4 H₂O.

Bonefos pro infusione wird intravenös angewendet bei erhöhtem Calcium im Blut (Hypercalcämie) infolge von krankhaft gesteigertem Knochenabbau (Osteolyse) als Folge bösartiger Tumorerkrankungen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bonefos pro infusione beachten?**Bonefos pro infusione darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Dinatriumclodronat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie bereits andere Bisphosphonate anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Bonefos pro infusione anwenden.

Vor, während und nach der Behandlung mit Bonefos pro infusione müssen Sie ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen. Dies ist insbesondere bei der Verabreichung von Clodronat als intravenöse Infusion und bei der Behandlung von Patienten mit erhöhter Calciumkonzentration (Hypercalcämie) oder mit Nierenfunktionsstörungen zu beachten.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist Bonefos pro infusione mit besonderer Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 3 „Patienten mit Niereninsuffizienz“).

Die Nierenfunktion ist unter der Therapie mit Bonefos pro infusione durch Kontrolle des Serum-Creatinin-, des Serum-Calcium- und des Phosphat-Spiegels vor und während der Behandlung zu überwachen. Die intravenöse Verabreichung von Dosierungen, die deutlich höher als die empfohlenen Dosierungen liegen, kann zu schweren Nierenschädigungen führen, insbesondere wenn die Infusionsrate zu hoch ist.

Bei Krebspatienten, die im Rahmen eines Behandlungsschemas Bisphosphonate sowohl intravenös als auch oral erhielten, wurde über ein Absterben von Knochengewebe (Osteonekrose) des Kiefers, in der Regel verbunden mit Zahnextraktion und/oder lokaler Infektion (einschließlich Knochenmarkentzündung [Osteomyelitis]), berichtet. Ein großer Teil dieser Patienten erhielt darüber hinaus Chemotherapeutika und Kortikosteroide.

Bei Patienten mit anderweitigen gleichzeitig vorliegenden Risikofaktoren (z. B. Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Kortikosteroide, schlechte Mundhygiene) ist vor der Behandlung mit Bisphosphonaten eine vorbeugende Zahnbehandlung in Betracht zu ziehen. Unter der Behandlung mit Bisphosphonaten sind invasive zahnmedizinische Eingriffe zu vermeiden.

Bei Patienten, die unter der Bisphosphonattherapie eine Osteonekrose des Kiefers entwickeln, kann sich der Zustand durch einen zahnmedizinischen Eingriff verschlechtern. Für Patienten, die eine Zahnbehandlung benötigen, liegen keinerlei Daten vor, die Aufschluss darüber geben, ob ein Abbruch der Bisphosphonatbehandlung das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers verringert.

Der Behandlungsplan für jeden Patienten gründet sich auf die individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung und richtet sich nach dem klinischen Urteil des behandelnden Arztes.

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (untypische Brüche des Oberschenkelknochens) wurden unter Bisphosphonattherapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Wenn der Verdacht besteht, dass Sie einen ungewöhnlichen Bruch des Oberschenkelknochens erlitten haben, wird Ihr Arzt sorgfältig ein Absetzen der Bisphosphonattherapie erwägen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Schmerzen, Schwäche oder Beschwerden in Oberschenkel, Hüfte oder Leiste verspüren, da es sich dabei um ein frühes Anzeichen eines möglichen Oberschenkelknochenbruchs handeln könnte. Ihr Arzt wird dann die nötigen Untersuchungen machen und Sie entsprechend beraten (siehe auch Abschnitt 4).

In klinischen Studien sind asymptomatische reversible Erhöhungen der Transaminasen (eine Gruppe von Leberenzymen) ohne Änderung bei weiteren Leberfunktionstests aufgetreten (siehe auch Abschnitt 4). Unter der Therapie mit Bonefos pro infusione sind regelmäßige Kontrollen der Leberfunktion, des Blutbildes sowie des Serum-Phosphat-Spiegels vorzunehmen. Der Serum-Calcium-Spiegel ist täglich zu kontrollieren. Sollte eine Hypocalcämie auftreten, muss die Therapie mit Bonefos pro infusione unterbrochen werden.

Kinder

Bonefos pro infusione darf nicht Kindern verabreicht werden, da keine Erfahrungen über die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung bei Kindern vorliegen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Bonefos pro infusione

Eine 5 ml Ampulle enthält 2,3 mmol (53 mg) Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

Anwendung von Bonefos pro infusione zusammen mit anderen Arzneimitteln

- Bonefos darf nicht gleichzeitig mit anderen Bisphosphonaten angewendet werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Bonefos und nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAR), meist Diclofenac, kann das Risiko einer Nierenfunktionsstörung erhöhen.
- Wegen des erhöhten Risikos für niedrige Calciumwerte im Blut (Hypocalcämie) sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Bonefos und Aminoglykosiden (spezifische Antibiotikagruppe) Vorsicht geboten sein. Auf eine möglicherweise zusätzlich vorliegende Hypomagnesiämie ist zu achten.
- Die gleichzeitige Anwendung von Bonefos mit Estramustinphosphat (zur Behandlung von Prostatakrebs) kann die Estramustinphosphatkonzentration im Serum bis um maximal 80 % erhöhen.
- Clodronat bildet mit zweiwertigen Kationen schwerlösliche Komplexe. Daher sollte Bonefos intravenös nicht mit Lösungen verabreicht werden, die zweiwertige Kationen enthalten (z. B. Ringer-Lösung). Außerdem sollten Bonefos Filmtabletten/Kapseln nicht mit Nahrungs- oder Arzneimitteln eingenommen werden, die zweiwertige Kationen enthalten (z. B. Antazida oder Eisenpräparate).

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewendete Arzneimittel gelten können. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Manche Arzneimittel können die Wirksamkeit von Bonefos pro infusione steigern oder schwächen. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie Bonefos anwenden sollen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Obwohl Clodronat bei Tieren plazentagängig ist, ist nicht bekannt, ob er auch beim Menschen auf den Fötus übergeht. Außerdem ist nicht bekannt, ob Clodronat Schaden am Fötus verursachen oder die Reproduktionsfähigkeit beim Menschen beeinflussen kann. Zur Anwendung bei schwangeren Frauen sind nur begrenzte Daten verfügbar. Die Anwendung von Bonefos pro infusione ist während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine effektive Verhütungsmethode anwenden, nicht zu empfehlen.

Stillzeit

Ob Clodronat in die Muttermilch übergeht, ist nicht bekannt. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Während einer Behandlung mit Bonefos pro infusione sollte abgestillt werden.

Zeugungs-/Gebärfähigkeit

In Tierstudien verursachte Clodronat keinen Schaden am ungeborenen Kind, aber hohe Dosierungen führten zu einer Abnahme der männlichen Zeugungsfähigkeit.

Es liegen keine klinischen Daten zu Auswirkungen von Clodronat auf die Zeugungs-/Gebärfähigkeit beim Menschen vor. Für die Anwendung von Bonefos pro infusione während der Schwangerschaft und der Stillzeit siehe entsprechende Abschnitte.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind nicht bekannt.

3. Wie ist Bonefos pro infusione anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung (nur als Kurzzeitbehandlung)

Wie, wann und wie lange soll Bonefos pro infusione angewendet werden?

Der Wirkstoff von Bonefos pro infusione, Clodronat, wird vor allem über die Nieren ausgeschieden. Daher müssen Sie vor, während und nach der Behandlung viel Flüssigkeit (z. B. Wasser) zu sich nehmen.

Ihr Arzt wird regelmäßige Tests durchführen, um Ihren Zustand vor und während der Behandlung zu überwachen.

Der Zeitraum, in dem klinisch akzeptable Serum-Calcium-Spiegel nach Infusion mit Bonefos pro infusione aufrechterhalten werden, variiert erheblich von Patient zu Patient. Um die Serum-Calcium-Spiegel zu kontrollieren, kann die Infusion, wenn notwendig, wiederholt werden. Alternativ kann eine Behandlung mit oralen Darreichungsformen mit 400 mg oder 800 mg Clodronat geeignet sein.

Über die gegenseitige Verträglichkeit von Bonefos pro infusione Konzentrat und anderen Arzneimitteln oder Injektionslösungen, die in die Vene (intravenös) verabreicht werden, gibt es keine Information. Daher sollte Bonefos pro infusione Konzentrat nur so verdünnt und verabreicht werden, wie im Folgenden beschrieben.

In welcher Dosierung und wie oft sollte Bonefos pro infusione angewendet werden?**Erwachsene Patienten mit normaler Nierenfunktion**

Eine 5 ml Ampulle Bonefos pro infusione (300 mg Clodronat) wird täglich nach Verdünnung mit 500 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung (NaCl 9 mg/ml) oder 5%iger Glucoselösung (50 mg/ml) als intravenöse Infusion verabreicht. Ringerlösung sollte nicht verwendet werden. Die gebrauchsfertige Infusionslösung sollte an aufeinanderfolgenden Tagen über einen Zeitraum von mindestens 2 Stunden verabreicht werden, bis eine normale Calciumkonzentration im Blut erreicht ist, was üblicherweise innerhalb von fünf Tagen der Fall ist. Falls notwendig, kann Ihr Arzt diese tägliche Behandlung für maximal 7 aufeinanderfolgende Tage fortsetzen.

Alternativ kann die Behandlung mit Bonefos pro infusione durch eine einmalige Infusion von 5 Ampullen mit je 5 ml (1500 mg Clodronat) nach Verdünnung in 500 ml - wie bereits oben angegeben - über einen Zeitraum von 4 Stunden erfolgen. Ringerlösung sollte auch hier nicht verwendet werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Es wird empfohlen, die Clodronat-Dosierung, die verabreicht werden soll, wie folgt zu reduzieren:

Schwere der Niereninsuffizienz: Creatinin-Clearance [ml/min]	Dosisreduktion [%]
50 - 80	25
12 - 50	25 - 50
< 12	50

Für Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, wird eine Dosis von 300 mg Clodronat empfohlen, die vor der Dialyse verabreicht wird, und von 150 mg Clodronat an Tagen ohne Dialyse. Der Behandlungszeitraum sollte 5 Tage nicht überschreiten. Eine Peritonealdialyse entfernt Clodronat nur unzulänglich aus dem Blutkreislauf.

Rahmen
technisch bedingtRahmen
technisch bedingt

Kinder

Es liegen keine Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Bonefos pro infusione bei Kindern vor.

Ältere Patienten

Es gibt keine besonderen Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten. In klinischen Studien, in denen auch Patienten über 65 Jahre behandelt wurden, wurde über keine für diese Altersgruppe spezifischen Nebenwirkungen berichtet.

Wenn bei Ihnen eine größere Menge von Bonefos pro infusione angewendet wurde, als vorgesehen

Symptome

Bei einer Überdosierung muss mit Übelkeit und Erbrechen gerechnet werden. Bei Aufnahme einer größeren Substanzmenge kann es infolge der calciumkomplexbildenden Wirkung der Substanz zu einer Hypocalcämie kommen.

Über erhöhte Serum-Kreatinin-Spiegel und Nierenfunktionsstörung nach intravenöser Infusion von hohen Dosen Clodronat wurde berichtet. Ein Fall von akutem Nierenversagen und Leberschaden nach versehentlicher Einnahme von 20.000 mg (50 x 400 mg) Clodronat wurde berichtet.

Behandlung

Die Therapie sollte in symptomatischen Maßnahmen bestehen.

Nehmen Sie viel Flüssigkeit zu sich und informieren Sie Ihren Arzt. Er wird Ihre Nieren- und Leberfunktion sowie den Serum-Calcium-Spiegel überwachen.

Eine Hypocalcämie kann z. B. durch die Gabe calciumreicher Nahrung (Milch) oder in schweren Fällen durch intravenöse Gabe von Calcium behandelt werden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die am häufigsten beschriebene Nebenwirkung ist Durchfall (Diarrhoe). Sie ist in der Regel leicht ausgeprägt und tritt häufiger unter höheren Dosierungen auf.

Diese Nebenwirkungen können sowohl im Zusammenhang mit einer oralen als auch einer intravenösen Behandlung auftreten, wobei sich allerdings die Häufigkeit der Reaktionen unterscheiden kann.

Im Folgenden sind mögliche Nebenwirkungen nach Ihrer Häufigkeit aufgeführt.

Häufig: Kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- niedrige Calciumspiegel im Blut ohne jegliche Symptome (asymptomatische Hypocalcämie)
- Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, die in der Regel leicht verlaufen
- erhöhte Transaminasen (eine Gruppe von Leberenzymen) in der Regel innerhalb des Normbereichs

Selten: Kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- niedrige Calciumspiegel im Blut mit Symptomen (symptomatische Hypocalcämie)
- erhöhtes Parathormon (ein Hormon aus der Nebenschilddrüse) im Serum, das mit erniedrigtem Serum-Calcium-Spiegel einhergeht
- erhöhte Serumkonzentrationen der alkalischen Phosphatase (bei Patienten mit metastasierenden Tumoren können diese auch auf Leber- oder Knochenkrankungen zurückzuführen sein)
- erhöhte Transaminasen (eine Gruppe von Leberenzymen), über das Doppelte des Normbereichs hinaus ohne andere damit verbundene Leberfunktionsstörung
- Überempfindlichkeitsreaktion, die sich als Hautreaktion äußert

Erfahrungen seit der Markteinführung

Augenerkrankungen

Augenhautentzündung (Uveitis, Schwellung und Reizung der mittleren Augenhaut) wurde bei Patienten beobachtet, die mit Bonefos behandelt werden. Andere Störungen am Auge wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Bisphosphonaten berichtet, einschließlich Konjunktivitis (Schwellung oder Entzündung der Augenbindehaut, der Membran, die das Augenhid auskleidet), Episkleritis (Schwellung und Entzündung der Episklera, eine dünne Gewebeschicht, die die Lederhaut [Sklera] überdeckt) und Skleritis (Schwellung und Entzündung der Lederhaut [Sklera], die weiße Augenaußenwand).

Konjunktivitis wurde unter Bonefos-Behandlung nur bei einem Patienten berichtet, der gleichzeitig auch mit einem anderen Bisphosphonat behandelt wurde, aber nicht bei Patienten, die allein Bonefos anwenden.

Bisher wurden Episkleritis und Skleritis nicht bei Patienten berichtet, die Bonefos anwenden.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Beeinträchtigung der Atmung (Atemwegsfunktion) bei Patienten mit Aspirin-empfindlichem Asthma und Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich als Atemwegserkrankungen äußern, wurden berichtet.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Einschränkung der Nierenfunktion (überhöhte Eiweißmengen im Urin [Anstieg des Serum-Creatinins und Proteinurie]), schwere Nierenschädigung insbesondere nach schneller intravenöser Infusion hoher Clodronatdosen (Hinweise zur Dosierung siehe Abschnitt 3. „Wie ist Bonefos pro infusione anzuwenden?“; „Patienten mit Niereninsuffizienz“).

Es liegen Einzelfallberichte über Niereninsuffizienz vor, in seltenen Fällen mit tödlichem Ausgang, insbesondere wenn gleichzeitig nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR), meist Diclofenac, angewandt wurden.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Es liegen vereinzelte Berichte über Osteonekrose des Kiefers vor, hauptsächlich bei Patienten, die zuvor mit Amino-Bisphosphonaten wie Zoledronat und Pamidronat behandelt wurden (siehe auch Abschnitt 2. „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Bonefos pro infusione ist erforderlich“).

Schwere Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen wurden bei Patienten, die mit Bonefos pro infusione behandelt wurden, berichtet. Jedoch waren solche Berichte selten und in randomisierten, placebokontrollierten Studien zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patienten unter Gabe von Placebo und Patienten unter Gabe von Bonefos pro infusione. Der Zeitpunkt des Auftretens der Symptome variierte von Tagen bis zu mehreren Monaten nach Beginn der Behandlung mit Bonefos.

Ungewöhnliche (atypische) Brüche des Oberschenkelknochens, insbesondere bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose, können selten auftreten. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Schmerzen, Schwäche oder Beschwerden in Oberschenkel, Hüfte oder Leiste verspüren, da es sich dabei um ein frühes Anzeichen eines möglichen Oberschenkelknochenbruchs handeln könnte.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Ohrenschmerzen, Ausfluss aus dem Ohr und/oder eine Ohreninfektion auftreten. Diese könnten Anzeichen für eine Schädigung der Knochen im Ohr (Osteonekrose des äußeren Gehörgangs) sein, die sehr selten vorkommen kann.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Bonefos pro infusione aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis und dem Umkarton angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Aufbewahrungsbedingungen

Nicht über 25 °C aufbewahren.

Nicht einfrieren.

Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung

Die sofortige Verwendung der Lösung nach Verdünnung wird empfohlen. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung wurde für 24 Stunden bei 15 – 25 °C gezeigt. Aus mikrobiologischer Sicht, sollte die gebrauchsfertige Lösung allerdings unmittelbar nach Herstellung verwendet werden. Wenn sie nicht unmittelbar angewendet wird, liegt die Verantwortung für Lagerungsdauer und -bedingungen beim Anwender; eine 24-stündige Lagerung bei 2 bis 8 °C sollte nicht überschritten werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Bonefos pro infusione enthält

- Der Wirkstoff ist: Dinatriumclodronat 4 H₂O.
- 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 75,0 mg Dinatriumclodronat 4 H₂O, entspr. 60,0 mg Dinatriumclodronat.
 - 1 Ampulle enthält 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (entspricht 300 mg Dinatriumclodronat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke.

Wie Bonefos pro infusione aussieht und Inhalt der Packung

Bonefos pro infusione ist eine klare und farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

Bonefos pro infusione ist in folgender Packungsgröße erhältlich:

- 5 Ampullen mit je 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Pharmazeutischer Unternehmer und Importeur

Einfuhr, Umpackung und Vertrieb:

kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Oktober 2015.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung (nur als Kurzzeitbehandlung)

Für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr während der Behandlung sollte gesorgt und die Nierenfunktion sowie Serum-Calcium-Spiegel sollten vor und während der Behandlung überwacht werden.

ÜBERDOSIERUNG

Die Therapie sollte in symptomatischen Maßnahmen bestehen (siehe auch Abschnitt 3 „Wenn bei Ihnen eine größere Menge von Bonefos pro infusione angewendet wurde als vorgesehen“).

PRÄKLINISCHE DATEN

Akute Toxizität

Studien zu Einzeldosen bei Mäusen und Ratten ergaben folgende LD₅₀-Werte:

Orale Gabe	Intravenöse Gabe
> 3600 mg/kg (Maus)	160 mg/kg (Maus)
2200 mg/kg (Ratte)	120 mg/kg (Ratte)

Zu den klinischen Anzeichen akuter Toxizität zählten bei den Mäusen und Ratten herabgesetzte motorische Aktivität, Konvulsionen, Bewusstlosigkeit und Dyspnoe. Beim Minischwein wirkte eine intravenöse Dosis von 240 mg/kg nach zwei bis drei Infusionen toxisch.

Systemische Verträglichkeit

Chronische Toxizitätsstudien von 2 Wochen bis 12 Monaten Dauer sind bei Ratten und Minischweinen durchgeführt worden. In allen Studien zusammengenommen wurde eine geringe Anzahl an Todesfällen beobachtet. Bei der Ratte erwiesen sich intravenöse Tagesdosen von 140 und 160 mg/kg nach 1 – 7 Tagen als tödlich. Beim Minischwein führten intravenöse Tagesdosen von 80 mg/kg nach 7 – 13 Tagen zu Erbrechen und allgemeiner Schwäche sowie nachfolgend zum Tod. Nach oraler Gabe von Tagesdosen von 100 – 480 mg/kg an Ratten und von 800 mg/kg an Minischweinen wurde keine prüfsubstanzbedingte Mortalität festgestellt.

In Toxizitätsstudien wurden Auswirkungen von Clodronat auf folgende Organe beobachtet (Angabe der Veränderung in Klammern): Knochen (Sklerose, durch pharmakologische Wirkung von Clodronat bedingt), Gastrointestinaltrakt (Reizung), Blut (Lymphopenie, Auswirkungen auf Hämostase), Nieren (geweitete Tubuli, Proteinurie) und Leber (Anstieg der Serumtransaminasen).

Reproduktionstoxizität

In tierexperimentellen Studien zeigte Clodronat keine fetotoxische Wirkung, verringerte in hohen Dosen jedoch die männliche Fertilität. Nach einmonatiger subkutaner Gabe von Clodronat an neugeborene Ratten wurden osteopetroseähnliche Knochenveränderungen festgestellt, die mit der pharmakologischen Wirkung von Clodronat in Zusammenhang stehen.

Gentoxisches Potenzial, Kanzerogenität

Hinweise auf ein gentoxisches Potenzial von Clodronat liegen nicht vor. In Untersuchungen an Ratten und Mäusen ist keine karzinogene Wirkung beobachtet worden.

INKOMPATIBILITÄTEN

Die Verträglichkeit von Bonefos pro infusione, 60 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, mit anderen beigemischten Arzneimitteln oder Injektionslösungen wurde nicht untersucht. Daher sollte das Konzentrat nur wie in Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation beschrieben verdünnt und verabreicht werden.