

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER

Bonefos 300 mg - Konzentrat zur Infusionsbereitung

Dinatriumclodronat

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 Gebrauchsinformation angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Bonefos 300 mg - Konzentrat zur Infusionsbereitung und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bonefos 300 mg - Konzentrat zur Infusionsbereitung beachten?
3. Wie ist Bonefos 300 mg - Konzentrat zur Infusionsbereitung anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Bonefos 300 mg - Konzentrat zur Infusionsbereitung aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Bonefos 300 mg - Konzentrat zur Infusionsbereitung und wofür wird es angewendet?

Bonefos wirkt Knochenabbau entgegen, reichert sich speziell im Knochengewebe an und reguliert so den Calciumhaushalt. Es hemmt dort die knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten). Dadurch wird weniger Knochengewebe abgebaut und die Knochenschmerzen werden gelindert.

Bonefos wird bei schweren Erkrankungen, die durch gesteigerten Knochenabbau zur Knochenzerstörung führen (Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie) eingesetzt. Diese Erkrankungen sind meistens mit erhöhter Freisetzung von Kalzium aus dem Skelett und Anstieg des Kalziums im Blut verbunden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bonefos 300 mg - Konzentrat zur Infusionsbereitung beachten?

Bonefos 300 mg - Konzentrat zur Infusionsbereitung darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Dinatriumclodronat oder andere Biphosphonate sowie gegen einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie gleichzeitig mit anderen Biphosphonaten behandelt werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie

- an anderen Krankheiten leiden (z.B. Nierenfunktionsstörungen),
- Allergien haben,
- andere Medikamente (auch selbstgekaufte!) anwenden.

Führen Sie bitte die von Ihrem Arzt angeordneten Blut- und Harnkontrollen verlässlich durch. Unter der Behandlung mit Clodronat ist auf eine ausreichende Zufuhr von Flüssigkeit, Kalzium und Vitamin D zu sorgen. Besprechen Sie einen eventuellen Diätplan mit Ihrem Arzt.

Die intravenöse Verabreichung von nennenswert höheren Dosen als empfohlen kann zu schwerer Nierenschädigung führen, vor allem, wenn die Infusionsrate zu hoch ist.

Wenn Sie intravenös oder oral Biphosphonate erhalten, kann eine Osteonekrose (Absterben von Knochteilen aufgrund ungenügender Durchblutung) des Kiefers auftreten, in der Regel im Zusammenhang mit Zahnextraktion und/oder lokaler Infektion (einschließlich Osteomyelitis (Knochen- oder Knochenmarksinfektion)). Viele dieser Patienten, die eine Osteonekrose des Kiefers während einer Behandlung mit Biphosphonaten entwickelten, erhielten darüber hinaus Chemotherapie (zur Behandlung einer Krebserkrankung mit chemischen Stoffen oder Medikamenten) und Kortikosteroide (synthetisch erzeugtes Cortisol, ein Hormon, das für den Stoffwechsel benötigt wird).

Eine vorbeugende Zahnbehandlung vor der Behandlung mit Biphosphonaten sollte in Betracht gezogen werden, wenn bei Ihnen gleichzeitig andere Risikofaktoren (z.B. Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Kortikosteroide, schlechte Zahnhygiene) vorliegen; invasive zahnmedizinische Eingriffe während der Behandlung mit Biphosphonaten sind zu vermeiden.

Wenn sich unter der Biphosphonattherapie eine Osteonekrose des Kiefers entwickelt, kann sich Ihr Zustand durch einen zahnmedizinischen Eingriff verschlechtern. Für Patienten, die eine Zahnbehandlung benötigen, liegen keinerlei Daten vor, die Aufschluss darüber geben, ob ein Abbruch der Biphosphonatbehandlung das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers verringert.

Ungewöhnliche (atypische) Brüche des Oberschenkelknochens, insbesondere bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose, wurden unter der Behandlung mit anderen Biphosphonaten berichtet. Wenn bei Ihnen der Verdacht auf einen ungewöhnlichen Bruch des Oberschenkelknochens auftritt, wird Ihr Arzt den Abbruch der Biphosphonatbehandlung sorgfältig abwägen.

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 erforderlichen Untersuchungen durchführen (siehe auch Abschnitt "Welche Nebenwirkungen sind möglich?").

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern wurde nicht ermittelt.

Anwendung von Bonefos 300 mg - Konzentrat zur Infusionsbereitung mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Ihre Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden oder einnehmen bzw. vor kurzem angewendet/eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Bei gleichzeitiger Anwendung bestimmter Antibiotika (Aminoglykoside) kann es zu einem verstärkten Abfall des Kalziumspiegels kommen.

Es gibt Berichte, dass eine gleichzeitige Anwendung von Clodronat und nichtsteroidalen Entzündungshemmern, besonders Diclofenac, Nierenfunktionsstörungen hervorruft.

Über einen Anstieg der Serumkonzentration von Estramustinphosphat um bis zu 80 % wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Estramustinphosphat (Mittel zur Behandlung von Prostatakrebs) und Clodronat berichtet.

Clodronat bildet schwer lösliche Komplexe mit zweiwertigen Kationen. Daher sollte Clodronat nicht intravenös mit Lösungen, die zweiwertige Kationen enthalten (z.B. Ringer-Lösung) verabreicht werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

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.

Bonefos darf nicht während einer Schwangerschaft oder in der Stillperiode eingenommen werden, außer die therapeutischen Vorteile überwiegen die Risiken. Über die Einnahme in der Schwangerschaft entscheidet der Arzt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bonefos hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Bonefos 300 mg Konzentrat zur Infusionsbereitung enthält Natrium

Bonefos 300 mg Konzentrat zur Infusionsbereitung enthält pro Dosis 53 mg Natrium, dies sollte bei Patienten unter einer kontrollierten Natriumdiät in Betracht gezogen werden.

3. Wie ist Bonefos 300 mg - Konzentrat zur Infusionsbereitung anzuwenden?

Der Wirkstoff Clodronat wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden, deshalb ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr während der Behandlung mit Bonefos zu achten.

Dosierung bei bestimmten Patientengruppen

Anwendung bei Kindern

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern wurde nicht ermittelt.

Ältere Patienten

Es gibt keine speziellen Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten. In klinischen Studien wurden Patienten über 65 Jahre aufgenommen, wobei keine Nebenwirkungen spezifisch für diese Altersgruppe beobachtet wurden.

Intravenöse Infusion (nur Kurzzeitbehandlung):

Trinken Sie vor, während und nach der Behandlung ausreichend Flüssigkeit.

Ihr Arzt wird regelmäßig Untersuchungen durchführen und Ihre Nierenfunktion und die Serum-Kalzium-Spiegel vor und während der Behandlung überwachen.

Der Zeitraum in dem ein klinisch akzeptabler Serum-Kalzium-Spiegel nach einer Clodronatinfusion erhalten bleibt, schwankt von Patient zu Patient beträchtlich. Wenn notwendig, kann die Infusion zur Kontrolle der Serum-Kalzium-Spiegel wiederholt werden oder es kann alternativ die Behandlung mit Bonefos Tabletten angebracht sein.

Erwachsene Patienten mit normaler Nierenfunktion

Clodronat wird als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 300 mg (1 Ampulle zu 5 ml)/Tag verdünnt in 500 ml Kochsalzlösung (9 mg/ml Natriumchlorid) oder 5%iger Glukoselösung (50 mg/ml) verabreicht. Die so vorbereitete Lösung soll über mindestens 2 Stunden an aufeinanderfolgenden Tagen infundiert werden bis zum Erreichen der Normokalzämie, die normalerweise innerhalb von 5 Tagen erreicht wird. Die Behandlungsdauer sollte 7 Tage nicht überschreiten. Alternativ kann einmalig eine Dosis von 1500 mg Clodronat verdünnt in 500 ml wie oben empfohlen über 4 Stunden verabreicht werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Je nach dem Grad des Nierenversagens wird Ihr Arzt die Dosis reduzieren:

Kreatinin-Clearance 50-80 ml/min: 25% Dosisreduktion
Kreatinin-Clearance 12-50 ml/min: 25-50% Dosisreduktion
Kreatinin-Clearance unter 12 ml/min: 50% Dosisreduktion

Es wird empfohlen, vor einer Hämodialyse 300 mg Clodronat zu infundieren und die Dosis an Tagen ohne Dialyse um 50 % zu senken. Der Behandlungszeitraum ist auf 5 Tage zu begrenzen. Es ist zu bedenken, dass Clodronat durch eine Peritonealdialyse nur unzulänglich aus dem Blutkreislauf entfernt wird.

Weitere Informationen zur Anwendung finden Sie am Ende dieser Gebrauchsinformation.

Wenn Sie eine größere Menge von Bonefos 300 mg - Konzentrat zur Infusionsbereitung erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich mehr als die vorgeschriebene Dosis erhalten haben, kontaktieren Sie Ihren Arzt. Er wird über eventuell notwendige Maßnahmen entscheiden. Über einen Anstieg des Serumkreatinins und Nierenfunktionsstörungen wurde bei hohen intravenösen Clodronatdosen berichtet.

Weitere Informationen zur Überdosierung finden Sie am Ende dieser Gebrauchsinformation.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

Die häufigste Nebenwirkung ist Durchfall, der in der Regel leicht ausgeprägt und häufiger bei höheren Dosierungen auftritt.

Die folgenden Nebenwirkungen können sowohl bei oraler als auch intravenöser Behandlung auftreten, obwohl die Häufigkeit dieser Reaktionen verschieden sein kann.

Häufige Nebenwirkungen: treten bei mehr als 1 von 100, aber weniger als 1 von 10 Patienten auf.

Seltene Nebenwirkungen: treten bei mehr als 1 von 10.000, aber weniger als 1 von 1.000 Patienten auf.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Niedrige Blutkalziumwerte (ohne Symptome)

Selten: Niedrige Blutkalziumwerte (mit Symptomen), erhöhtes Parathormon im Serum gleichzeitig mit vermindertem Serumkalzium, alkalische Phosphatase im Serum erhöht.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfall, Übelkeit, Erbrechen (für gewöhnlich leicht)

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Transaminasen (eine Gruppe von Leberenzymen) erhöht (für gewöhnlich innerhalb des Normalbereichs)

Selten: Transaminasen auf mehr als das Doppelte der Obergrenze des Normalbereichs erhöht, ohne gleichzeitige Leberfunktionsstörung

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Überempfindlichkeit (Hautreaktion).

Weitere Nebenwirkungen wurden beobachtet:

Augenerkrankungen

Bei Patienten, die Bonefos erhielten, über Uveitis (Entzündung der mittleren Augenhaut) berichtet. Andere Augenerkrankungen wie Konjunktivitis (Entzündung der Bindehaut), Episkleritis (oberflächliche Entzündung der Lederhaut des Auges) und Skleritis (Entzündung der Sklera, der Lederhaut des Augapfels) wurden bei Biphosphonat-Anwendung berichtet. Konjunktivitis im Zusammenhang mit Bonefos wurde nur bei einem Patienten berichtet, der gleichzeitig mit einem anderen Biphosphonat behandelt wurde, nicht bei Anwendung von Bonefos allein. Bislang wurde im Zusammenhang mit Bonefos nicht über Episkleritis und Skleritis berichtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Beeinträchtigung der Atemwegsfunktion bei Patienten mit Aspirin-empfindlichem Asthma. Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich als Atemwegserkrankung zeigen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Einschränkung der Nierenfunktion (Anstieg des Serumkreatinins und Proteinurie), schwere Nierenschädigung.

Es liegen vereinzelte Berichte über Nierenfunktionsstörungen, in seltenen Fällen mit tödlichem Ausgang, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von nichtsteroidalen Entzündungshemmern, meist Diclofenac, vor.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Es liegen vereinzelte Berichte über Osteonekrose des Kiefers (Verschluss eines Blutgefäßes, das den betroffenen Knochen versorgt, mit nachfolgendem Absterben (Nekrose) des Knochens oder eines Knochenabschnittes) vor, hauptsächlich bei Patienten, die zuvor mit Amino-Biphosphonaten wie Zoledronat und Pamidronat behandelt wurden. Über heftige Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen wurde bei Patienten, die Bonefos erhielten, berichtet, jedoch waren solche Berichte nicht häufig. Symptome traten innerhalb von Tagen bis zu mehreren Monaten nach Beginn der Behandlung mit Bonefos auf.

Ungewöhnliche (atypische) Brüche (Frakturen) des Oberschenkelknochens, insbesondere bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose, wurden berichtet. Bislang wurde im Zusammenhang mit Bonefos nicht über diese Nebenwirkung berichtet. Diese Frakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten. Sie können ohne oder nach einer minimalen Verletzung auftreten. Manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leistenschmerzen im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie Fraktur in

bildgebenden Verfahren Wochen bis Monate vor dem Auftreten eines vollständigen Bruches. Brüche treten häufig beidseitig auf. Aus diesem Grund sollten bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, beide Oberschenkelknochen untersucht werden. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen ist ebenfalls berichtet worden.

Wenn bei Ihnen Verdacht auf einen Bruch des Oberschenkelknochens besteht, wird Ihr Arzt den Abbruch der Behandlung mit Bisphosphonat sorgfältig abwägen.

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 durchführen.

5. Wie ist Bonefos 300 mg - Konzentrat zur Infusionsbereitung aufzubewahren?

Nicht über 30°C lagern. Nicht einfrieren.

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung für 24 Stunden ist bei 15°C - 25°C belegt. Aus mikrobiologischer Sicht soll die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Verwender verantwortlich für die Lagerzeit und -bedingungen; diese sollen aber bei 2 bis 8°C nicht mehr als 24 Stunden betragen.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Packung nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie das Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Bonefos 300 mg - Konzentrat zur Infusionsbereitung enthält

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 60 mg Dinatriumclodronat. Eine Ampulle zu 5 ml enthält 300 mg Dinatriumclodronat.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

Wie Bonefos 300 mg - Konzentrat zur Infusionsbereitung aussieht und Inhalt der Packung

Klare, farblose Glasampullen Typ I, 5ml
Packungen zu 5 x 5 ml, 10 x 5 ml

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer Austria
1160 Wien

Hersteller

Bayer Oy

20210 Turku, Finland

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im September 2012

Z.Nr.: 1-19690

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Dosierung und Art der Anwendung

Intravenöse Infusion (nur Kurzzeitbehandlung):

Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist sicherzustellen, Nierenfunktion und die Serum-Kalzium-Spiegel sollen vor und während der Behandlung überwacht werden.

Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung sollte symptomatisch erfolgen (siehe auch Abschnitt "Wenn Sie eine größere Menge Bonifos angewendet haben als Sie sollten").

Präklinische Daten zur Sicherheit

- akute Toxizität

Studien mit Einzelverabreichungen an Mäusen und Ratten ergaben folgende LD₅₀ Werte:

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

Bei Mäusen und Ratten zeigte sich die akute Toxizität klinisch in verminderter Motorik, Krämpfen, Bewusstlosigkeit und Dyspnoe. Bei Minischweinen war eine intravenöse Dosis von 240 mg/kg nach zwei oder drei Infusionen toxisch.

- Systemische Verträglichkeit

Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung über 2 Wochen bis 12 Monate wurden bei Ratten und Minischweinen durchgeführt. In allen diesen Studien gab es einige Todesfälle. Bei Ratten war eine tägliche i.v. Dosis von 140 mg/kg und 160 mg/kg nach 1 - 7 Tagen letal. Bei Minischweinen führte eine tägliche i.v. Dosis von 80 mg/kg nach 7 - 13 Tagen zu Erbrechen und genereller Schwäche vor dem Tod. Bei einer täglichen oralen Gabe von 100 - 480 mg/kg bei Ratten und 800 mg/kg bei Minischweinen wurden keine substanzbezogenen Todesfälle beobachtet.

In Toxizitätsstudien wurden die Auswirkungen von Clodronat bei folgenden Organen beobachtet (die Veränderungen sind in Klammer gestellt): Knochen (Sklerose, aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Clodronat), Gastrointestinaltrakt (Entzündungen), Blut (Lymphopenie, Beeinflussung der Hämostase), Nieren (erweiterte Tubuli, Proteinurie) und Leber (Erhöhung der Serumtransaminasen).

- Reproduktionstoxizität

In Tierstudien verursachte Clodronat keine Schädigungen des Föten, bei höheren Dosen wurde jedoch die männliche Fortpflanzungsfähigkeit erniedrigt. Nach einer einmonatigen subkutanen Verabreichung von Clodronat an neugeborenen Ratten wurden Veränderungen am Skelett beobachtet, die einer Osteopetrose ähnelten, welche auf die pharmakologischen Wirkungen von Clodronat zurückgeführt werden können.

- Genotoxisches Potential, kanzerogene Wirkung

Clodronat zeigte keine genotoxische Wirkung. Auch wurden in Studien weder bei Ratten noch Mäusen kanzerogene Wirkungen beobachtet.

Inkompatibilitäten

Die Kompatibilität von Bonefos 300 mg - Konzentrat zur Infusionsbereitung mit anderen Zumischungen oder Infusionslösungen wurde nicht umfangreich untersucht. Daher soll Bonefos nur mit den Lösungsmitteln wie unter Abschnitt 3. angegeben verdünnt und angewendet werden.