

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bonefos® pro infusione, 60 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dinatriumclodronat (als Tetrahydrat)

1 Ampulle enthält 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (entspricht 300 mg Dinatriumclodronat).

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 75,0 mg Dinatriumclodronat-Tetrahydrat, entspr. 60,0 mg Dinatriumclodronat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; klare, farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercalcämie infolge ausgedehnter Knochenmetastasierung oder durch maligne Tumoren induzierte Knochenzerstörung ohne Knochenmetastasen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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 infundiert werden, bis eine normale Calciumkonzentration erreicht ist, was üblicherweise innerhalb von fünf Tagen der Fall ist. Die Dauer dieses Behandlungsschemas sollte normalerweise 7 aufeinanderfolgende Tage nicht überschreiten. 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 – erfolgen (Zubereitung der gebrauchsfertigen Lösung siehe Abschnitt 6.6). Die gebrauchsfertige Infusionslösung sollte über einen Zeitraum von 4 Stunden infundiert werden. Ringerlösung sollte auch hier nicht verwendet werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

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

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

Kinder

Es liegen keine Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten vor.

Ältere Patienten

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

Art der Anwendung

Clodronat wird vor allem über die Nieren ausgeschieden. Daher muss eine angemessene Hydratation während der Behandlung mit Clodronat gewährleistet und die Nierenfunktion sowie der Serum-Calcium-Spiegel vor und während der Behandlung überwacht werden.

Der Zeitraum, in dem ein klinisch akzeptabler Serum-Calcium-Spiegel nach Infusion von Clodronat aufrechterhalten wird, variiert erheblich von Patient zu Patient. Um den Serum-Calcium-Spiegel zu kontrollieren, kann die Infusion – wenn notwendig – wiederholt werden. Alternativ kann eine orale Behandlung mit Clodronat geeignet sein.

4.3 Gegenanzeigen

Bonefos pro infusione darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Bisphosphonaten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hydratation

Während der Behandlung mit Clodronat muss auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. Dies ist insbesondere bei der Verabreichung von Clodronat als intravenöse Infusion und bei der Behandlung von Patienten mit Hypercalcämie oder mit Nierenfunktionsstörungen zu beachten.

Nierenfunktion

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist Bonefos pro infusione mit besonderer Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

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.

Osteonekrose des Kiefers

Bei Krebspatienten, die im Rahmen eines Behandlungsschemas Bisphosphonate sowohl intravenös als auch oral erhielten, wur-

de eine Osteonekrose des Kiefers, in der Regel assoziiert mit Zahnextraktion und/oder lokaler Infektion (einschließlich Osteomyelitis), berichtet. Ein großer Teil dieser Patienten erhielt darüber hinaus Chemotherapie und Kortikosteroide.

Bei Patienten mit anderweitigen gleichzeitig vorliegenden Risikofaktoren (z. B. Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Kortikosteroide, schlechte Mundhygiene) ist vor der Behandlung mit Bisphosphonaten eine präventive 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.

Osteonekrose des äußeren Gehörgangs

Bei der Anwendung von Bisphosphonaten wurde über Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs berichtet, und zwar hauptsächlich im Zusammenhang mit Langzeitbehandlungen. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Knochennekrose des äußeren Gehörgangs zählen die Anwendung von Steroiden und chemotherapeutischen Behandlungen und/oder lokale Risikofaktoren wie z. B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Knochennekrose des äußeren Gehörgangs sollte bei Patienten, die Bisphosphonate erhalten und mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohrinfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonattherapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leistenschmerzen oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie-Fraktur in bildgebenden Verfahren Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls untersucht werden. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen ist ebenfalls berichtet worden.

Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Betracht gezogen werden.

Während einer Behandlung mit Bisphosphonaten sollte den Patienten geraten werden, über jegliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten und jeder

Bonefos® pro infusione, 60 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Kontrollen

In klinischen Studien sind asymptomatische reversible Erhöhungen der Transaminasen ohne Änderung bei weiteren Leberfunktions-tests aufgetreten (siehe auch Abschnitt 4.8). Unter der Therapie mit Bonefos pro infusione sind regelmäßige Kontrollen der Leberfunktion (Serum-Transaminasen), 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 Anwendung bei Kindern vorliegen.

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

Wichtige Warnhinweise zu bestimmten sonstigen Bestandteilen

Eine 5 ml Ampulle enthält 2,3 mmol (53 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Clodronat mit anderen Bisphosphonaten ist kontraindiziert.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clodronat mit nicht-steroidalen entzündungshemmenden Analgetika (NSAR), meist Diclofenac, wurde über eine damit zusammenhängende Nierenfunktionsstörung berichtet.

Wegen des erhöhten Risikos für Hypocalcämie sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Clodronat und Aminoglykosiden Vorsicht geboten sein. Auf eine möglicherweise zusätzlich vorliegende Hypomagnesiämie ist zu achten.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clodronat mit Estramustinphosphat wurde ein Anstieg der Estramustinphosphatkonzentration im Serum von bis zu 80 % beobachtet.

Clodronat bildet mit zweiwertigen Kationen schwerlösliche Komplexe. Daher sollte Clodronat intravenös nicht mit Lösungen verabreicht werden, die divalente Kationen enthalten (z.B. Ringer-Lösung). Außerdem sollten orale Darreichungsformen mit Clodronat nicht mit Nahrungs- oder Arzneimitteln eingenommen werden, die divalente Kationen enthalten (z.B. Antazida oder Eisenpräparate).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

In Tierstudien verursachte Clodronat keinen Schaden am Fötus, aber hohe Dosierungen führten zu einer Abnahme der männlichen Fertilität.

Es liegen keine klinischen Daten zu Auswirkungen von Clodronat auf die Fertilität

beim Menschen vor. Für die Anwendung von Clodronat während der Schwangerschaft und der Stillzeit siehe entsprechende Abschnitte.

Schwangerschaft

Obwohl Clodronat bei Tieren plazentagängig ist, ist nicht bekannt, ob es 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.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

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

In einer randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie zur Untersuchung der Prävention von Skelettmetastasen bei primärem, operablem Mammakarzinom wurden 1079 Patientinnen im Hinblick auf die Sicherheit beurteilt. Nicht-schwerwiegende Diarrhoe trat als einziges unerwünschtes Ereignis signifikant häufiger in der Clodronatgruppe (1600 mg täglich über 2 Jahre) als in der Placebogruppe auf. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 5592 Patienten im Alter von mindestens 75 Jahren, die Clodronat 800 mg täglich

über 3 Jahre zur Prävention osteoporotischer Frakturen erhielten, traten lediglich Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen häufiger als unter Placebo 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.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Siehe Tabelle

Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion sowie deren Synonyme und in Zusammenhang stehende Erkrankungen zu beschreiben. Der Begriff für unerwünschte Arzneimittelreaktionen im Kapitel Nebenwirkungen basiert auf der MedDRA-Version 8.1.

Erfahrungen seit der Markteinführung

Augenerkrankungen

Seit der Markteinführung wurden Fälle von Uveitis bei Behandlung mit Bonefos berichtet. Folgende Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit anderen Bisphosphonaten berichtet: Konjunktivitis, Episkleritis und Skleritis.

Konjunktivitis wurde unter Bonefos-Behandlung nur bei einem Patienten berichtet, der gleichzeitig auch mit einem anderen Bisphosphonat behandelt wurde. Bisher wurden Episkleritis und Skleritis unter Bonefos nicht berichtet (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Einschränkung der Nierenfunktion (Anstieg des Serum-Creatinins und Proteinurie), schwere Nierenschädigung, insbe-

Systemorganklasse	Häufig	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypocalcämie, asymptomatisch	Hypocalcämie, symptomatisch Erhöhtes Parathormon im Serum assoziiert mit vermindertem Serumcalcium Alkalische Phosphatase im Serum erhöht*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe** Übelkeit** Erbrechen**	
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasen erhöht, in der Regel innerhalb des Normalbereichs	Transaminasen auf mehr als das Doppelte der Obergrenze des Normalbereichs erhöht, ohne andere assoziierte Leberfunktionsstörung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Überempfindlichkeitsreaktion, die sich als Hautreaktion manifestiert

* bei Patienten mit metastasierter Erkrankung, auch infolge Leber- oder Knochenkrankung

** gewöhnlich leicht ausgeprägt

sondere nach schneller intravenöser Infusion hoher Clodronatdosen (für Hinweise zur Dosierung siehe Abschnitt 4.2 unter „Patienten mit Niereninsuffizienz“). Es liegen Einzelfallberichte über Niereninsuffizienz vor, in seltenen Fällen mit tödlichem Ausgang, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR, meist Diclofenac.

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 4.4).

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

Nach Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet:

Häufigkeit selten: Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

Häufigkeit sehr selten: Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

Die Therapie sollte in symptomatischen Maßnahmen bestehen.

Für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollte gesorgt und die Nieren- und Leberfunktion sowie der Serum-Calcium-Spiegel sollten überwacht werden.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonat, ATC-Code: M05BA02

Clodronat wird chemisch definiert als ein Bisphosphonat und ist ein Analogon zum natürlichen Pyrophosphat. Bisphosphonate haben eine hohe Affinität zu mineralisiertem Gewebe wie Knochen. *In vitro* hemmen sie die Ausfällung von Calciumphosphat, blockieren dessen Umwandlung in Hydroxyapatit, verzögern die Aggregation von Apatitkristallen zu größeren Kristallen und verlangsamen die Auflösung dieser Kristalle.

Der wichtigste Wirkmechanismus von Clodronat ist seine hemmende Wirkung auf die osteoklastäre Knochenresorption. Clodronat hemmt die auf unterschiedliche Weise induzierte Knochenresorption. Bei heranwachsenden Ratten verursacht diese Hemmung der Knochenresorption durch hoch dosiertes Clodronat eine Verbreiterung der Metaphysen der Langknochen.

Bei ovariectomisierten Ratten wird die Knochenresorption bereits mit einer niedrigen Dosierung von 3 mg/kg subkutan einmal pro Woche gehemmt. Bei Gabe von pharmakologischen Dosen verhindert Clodronat die Verminderung der Knochenfestigkeit. Die pharmakologische Wirksamkeit von Clodronat ist in verschiedenen Arten von vorklinischen experimentellen Osteoporose-Modellen, einschließlich durch Östrogenmangel induzierter Osteoporose, nachgewiesen worden. Es wurde nachgewiesen, dass Clodronat dosisabhängig die Knochenresorption hemmt, ohne schädliche Wirkungen auf die Mineralisierung oder auf andere Aspekte der Knochenqualität zu haben. Auch die Knochenresorption bei experimentell induzierter renaler Osteodystrophie wird durch Clodronat gehemmt.

Die Fähigkeit von Clodronat zur Hemmung der Knochenresorption beim Menschen ist in histologischen, kinetischen und biochemischen Studien festgestellt worden. Allerdings sind die exakten Mechanismen der Hemmung der Knochenresorption teilweise noch nicht bekannt. Clodronat unterdrückt die Aktivität von Osteoklasten, wodurch der Serum-Calcium-Spiegel gesenkt und die Ausscheidung von Calcium und Hydroxyprolin im Urin vermindert wird. Clodronat verhindert bei prä- und postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs assoziierten Knochenverlust in Hüfte und Lendenwirbelsäule. Bei Gabe von Clodronat als Alleinmedikation in Dosierungen, welche die Knochenresorption hemmen, wurden bei Menschen keine Wirkungen auf die normale Knochenmineralisierung beobachtet. Eine Verminderung des Bruchrisikos wurde bei Patientinnen mit Brustkrebs und multiplem Myelom beobachtet. Es wurde nachgewiesen, dass Clodronat bei primärem Brustkrebs zu einer Reduzierung der Entwicklung von Knochenmetastasen führt. In klinischen Studien zur Untersuchung der Prävention von Skelettmetastasen bei Patientinnen mit primärem

operablem Brustkrebs war die Therapie mit Clodronat ebenfalls mit einer Senkung der Mortalität assoziiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Wie bei anderen Bisphosphonaten ist die gastrointestinale Resorption von Clodronat gering (rund 2%). Clodronat wird rasch resorbiert; nach einer oralen Einzeldosis erreicht die Serumkonzentration innerhalb von 30 Minuten ihren Höchstwert. Aufgrund der hohen Affinität von Clodronat zu Calcium und anderen divalenten Kationen ist die Resorption vernachlässigbar gering, wenn Clodronat zu Mahlzeiten oder zusammen mit Arzneimitteln eingenommen wird, die divalente Kationen enthalten. In einer Studie, in der Clodronat 2 h vor dem Frühstück als Referenztherapie gegeben wurde, bewirkte ein Intervall von 1 h bzw. 0,5 h zwischen Dosierung und Frühstück eine Verringerung der Bioverfügbarkeit von Clodronat, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (relative Bioverfügbarkeit: 91 % bzw. 69 %). Zusätzlich bestehen bei der gastrointestinalen Resorption von Clodronat stärkere inter- und intraindividuelle Schwankungen. Trotz der ausgeprägten intraindividuellen Schwankungen in der Resorption von Clodronat ist die Wirkstoffexposition in der Langzeittherapie konstant.

Verteilung und Elimination

Die Plasmaproteinbindung von Clodronat ist gering; das Verteilungsvolumen beträgt 20–50 l.

Die Elimination von Clodronat aus dem Serum erfolgt in zwei klar unterscheidbaren Phasen: einer Verteilungsphase mit einer Halbwertszeit von rund zwei Stunden und einer Eliminationsphase, die aufgrund der starken Knochenbindung von Clodronat erheblich langsamer abläuft. Die Ausscheidung von Clodronat erfolgt vorwiegend über die Niere; rund 80 % des aufgenommenen Clodronats werden binnen weniger Tage mit dem Urin ausgeschieden. Der an Knochen gebundene Wirkstoff (rund 20 % der aufgenommenen Dosis) wird langsamer ausgeschieden; hier beträgt die renale Clearance rund 75 % der Plasma-Clearance.

Eigenschaften bei der Anwendung

Da Clodronat auf den Knochen wirkt, besteht kein klar erkennbarer Zusammenhang zwischen der Plasma- oder Blutkonzentration von Clodronat und der therapeutischen Wirksamkeit oder unerwünschten Reaktionen. Mit Ausnahme von Niereninsuffizienz, die die renale Clearance von Clodronat verringert, wird das pharmakokinetische Profil von keinem bekannten Faktor wie Alter, Wirkstoffmetabolismus oder anderen pathologischen Zuständen beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 herab-

Bonefos® pro infusione, 60 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



gesetzte 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 zusammengefasst 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 Minischweine 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Die Kompatibilität von Bonefos pro infusione, 60 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit anderen beigemischten Arzneimitteln oder Injektionslösungen ist nicht untersucht worden. Daher sollte das Bonefos pro infusione Konzentrat nur wie in Abschnitt 6.6 vorgegeben verdünnt und infundiert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Gebrauchsfertige 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 Herstel-

lung 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.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen aus farblosem Klarglas vom Typ I

Originalpackung

5 Ampullen mit je 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise für die Handhabung

Für die intravenöse Anwendung wird der Inhalt einer 5 ml Ampulle Bonefos pro infusione (300 mg Dinatriumclodronat) entweder in 500 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung (9 mg/ml Natriumchlorid) oder in 500 ml 5%iger Glucoselösung (50 mg/ml) verdünnt. Alternativ werden für eine Behandlung mit 1500 mg Clodronat der Inhalt von 5 Ampullen mit je 5 ml (insgesamt 25 ml; 1500 mg Dinatriumclodronat) in 500 ml einer 0,9%igen Natriumchloridlösung oder einer 5%igen Glucoselösung verdünnt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Deutschland
Tel: (0214) 30 51 348
Fax: (0214) 30 51 603
E-Mail: bayer-vital@bayerhealthcare.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

19695.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. April 1991
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
29. November 2002

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt