

Příbalová informace: Informace pro uživatele

**BONEFOS 60 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
dinatrii clodronas**

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Bonefos a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám Bonefos podán
3. Jak se Bonefos používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Bonefos uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Bonefos a k čemu se používá

Bonefos patří do skupiny léčivých přípravků zvaných bisfosfonáty, které pomáhají předcházet ztrátám vápníku z kostí. Léčivou látkou je dinatrium-klodronát.

Bonefos se používá intravenózně (nitrožilně) k léčbě zvýšené hladiny vápníku (hyperkalcemie) způsobené zhoubným onemocněním.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám Bonefos podán

Nepoužívejte Bonefos

- jestliže jste alergický(á) na dinatrium-klodronát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- pokud již používáte některé jiné bisfosfonáty

Upozornění a opatření

Během léčby Bonefosem je třeba zajistit dostatečný přívod tekutin. To je zvláště důležité, pokud je Vám Bonefos aplikován intravenózně nebo máte hyperkalcemii (vysokou hladinou vápníku v krvi) nebo vážnější poruchu funkce ledvin (ledvinné selhání).

Je třeba postupovat opatrně, podává-li se klodronát pacientům s poruchou funkce ledvin.

Při podávání intravenózních dávek vyšších než je doporučeno, zvláště je-li infuze příliš rychlá, může dojít k vážnému poškození ledvin.

Během léčby se doporučuje pravidelně kontrolovat jaterní funkce (transaminázy) a hladinu vápníku a fosfátu v krvi.

Před zahájením léčby informujte lékaře, pokud Vás bolí čelist, máte ji oteklou, bolí Vás nebo se Vám kýve zub.

Pokud během léčby potřebujete jít k zubaři, informujte nejprve svého ošetřujícího lékaře.

Mnoho pacientů, u kterých se během léčby bisfosfonáty rozvinula osteonekróza čelisti, používalo také chemoterapii (léčba rakoviny specifickými chemickými látkami nebo léčivy) a kortikosteroidy (syntetická látka, která se výrazně podobá kortisolu, hormonu, který je tvořen nadledvinami).

Pokud se u Vás vyskytnou rizikové faktory (např. rakovina, chemoterapie, léčba zářením- radioterapie, léčby kortikosteroidy, špatná zubní hygiena), Váš lékař může doporučit preventivní zubní vyšetření před začátkem léčby Bonefosem. Během léčby Bonefosem Vám nemají být prováděny rozsáhlé zubní výkony.

Při léčbě bisfosfonáty (jinými než je Bonefos) byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny stehenní kosti (neobvyklé zlomeniny stehenní kosti), zejména u pacientů s dlouhodobou léčbou osteoporózy. Do této doby nebyl tento nežádoucí účinek u pacientů používajících Bonefos pozorován. Pokud máte podezření nebo máte neobvyklou zlomeninu stehenní kosti, lékař pečlivě zváží, zda bude léčba bisfosfonáty ukončena.

Informujte svého lékaře, pokud pociťujete jakoukoli bolest, slabost nebo máte nepříjemný pocit v oblasti stehna, kyčle nebo třísla, neboť to může být časná známka možné zlomeniny stehenní kosti. Lékař provede nezbytné vyšetření a v souladu s tím Vám poradí (viz také Možné nežádoucí účinky).

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Některé léky mohou zvyšovat nebo snižovat účinek přípravku Bonefos. Pokud si nejste jisti, zda můžete Bonefos používat, zeptejte se lékaře.

- Bonefos se nesmí používat spolu s jinými bisfosfonáty.
- Používání Bonefosu současně s protizánětlivými léky (nesteroidními antirevmatiky), zvláště s diklofenakem, může zvyšovat riziko poruchy funkce ledvin.
- Opatrnosti je třeba, je-li Bonefos používán současně s aminoglykosidovými antibiotiky, protože je vyšší riziko hypokalcémie (nízké hladiny vápníku v krvi).
- Při současném podávání estramustin-fosfátu (při léčbě rakoviny prostaty) s Bonefosem bylo zaznamenáno zvýšení koncentrace estramustin-fosfátu v krvi až o 80%.
- Bonefos koncentrát pro infuzní roztok se nesmí intravenózně podávat s roztoky obsahujícími bivalentní kationty (např. Ringerův roztok).

Děti a starší lidé

Bonefos se nemá používat u dětí, protože bezpečnost a účinnost léčby u dětských pacientů ještě nebyla stanovena.

Neexistuje žádné zvláštní doporučení pro dávkování u starších pacientů. V klinických studiích nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by byly specifické pro skupinu pacientů nad 65 let.

Těhotenství, kojení a plodnost

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Bonefos nesmí být používán u těhotných žen. Během léčby musí ženy v plodném věku používat účinnou antikoncepci. U zvířat proniká klodronát placentou do plodu, ale není známo, zda proniká do lidského plodu, zda může poškodit plod nebo nepříznivě ovlivnit schopnost rozmnožování u lidí. Není známo, zda je klodronát vylučován do mateřského mléka. Kojení po dobu léčby Bonefosem se nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Účinek Bonefosu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje není znám.

Tento léčivý přípravek obsahuje sodík

Pro standardní dávkování 300 mg denně:

Tento léčivý přípravek obsahuje 53 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné 300mg dávce (jedné 5ml ampulce). To odpovídá 2,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Pro alternativní jednorázové podání 1500 mg:

Tento léčivý přípravek obsahuje 265 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné 1500mg dávce (jedné 25ml ampulce), což odpovídá 13,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

3. Jak se Bonefos používá

Klodronát se vylučuje zejména ledvinami. Musíte přijímat dostatečné množství tekutin (jako např. vody) před léčbou, během ní i po skončení léčby.

Bonefos intravenózní infuze (pouze pro krátkodobou léčbu)

Lékař bude provádět pravidelná vyšetření vašeho stavu před a během léčby.

Doba, po kterou je hladina vápníku po infuzi Bonefosu v přijatelném rozmezí se u jednotlivých pacientů značně liší. Pokud je to k udržení hladiny vápníku třeba, může se infuze opakovat nebo může být vhodné zahájit léčbu Bonefos tabletami nebo tobolkami.

Nejsou k dispozici žádné informace ohledně kompatibility Bonefosu, koncentrátu pro přípravu infuze s jinými intravenózně podávanými léčivými přípravky nebo roztoky pro injekci. Proto lze Bonefos, koncentrát pro přípravu infuze ředit a podávat pouze podle níže uvedeného doporučení.

Pacienti s normální funkcí ledvin:

Jednorázová dávka: Jednorázově lze podat 1500 mg Bonefosu rozpuštěného v 500 ml fyziologického roztoku (chlorid sodný 9 mg/ml) nebo v roztoku 5 % glukózy (50 mg/ml) jako 4 hodinovou infuzi. Ringerův roztok se nesmí použít.

Vícenásobná dávka: Intravenózně se podává 300 mg Bonefosu po dobu minimálně 2 hodin několik po sobě jdoucích dní, rozpuštěných v 500 ml fyziologického roztoku (chlorid sodný 9 mg/ml) nebo 5 % roztoku glukózy (50 mg/ml). Ringerův roztok se nesmí použít. Normální koncentrace vápníku v krvi (normokalcemie) se většinou dosáhne během 5 dní. Pokud je třeba, léčba může pokračovat po dobu maximálně 7 dní.

Porucha funkce ledvin

Podle stupně poruchy funkce ledvin (vyšetření zvané clearance kreatininu) Vám lékař sníží dávku Bonefosu:

clearance kreatininu 50-80 ml/min: snížení dávky o 25 %

clearance kreatininu 12-50 ml/min: snížení dávky o 25 – 50 %

clearance kreatininu nižší než 12 ml/min: snížení dávky o 50 %

Doporučená dávka u pacientů na hemodialýze je 300 mg Bonefosu podaného intravenózně před dialýzou a 150 mg ve dnech mimo dialýzu. Léčba má trvat maximálně 5 dní. Peritoneální dialýzou se klodronát z krevního oběhu odstraňuje hůře.

Jestliže je Vám podána větší dávka přípravku Bonefos, než měla být podána

Po intravenózním podání vysokých dávek klodronátu bylo zaznamenáno zvýšení sérového kreatininu a poruchy funkce ledvin.

Lékař bude kontrolovat funkci Vašich ledvin a hladinu vápníku v krvi.

Máte-li jakékoliv další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejčastějším nežádoucím účinkem je průjem, který je obvykle mírný a objevuje se častěji při používání vyšších dávek.

Dále uvedené nežádoucí účinky se mohou vyskytnout při používání přípravku Bonefos ve formě tablet i při podání infuze, i když častost jejich výskytu se může lišit.

Níže je uveden seznam možných nežádoucích účinků podle četnosti výskytu.

Časté nežádoucí účinky: mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů

- nízká hladina vápníku v krvi (bez příznaků)
- průjem, nevolnost, zvracení (obvykle mírné)
- zvýšení transamináz (skupina jaterních enzymů), hodnoty zůstávají v normálním rozmezí

Vzácné nežádoucí účinky: mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 pacientů

- nízká hladina vápníku v krvi (s příznaky),
- zvýšení hladin parathormonu (hormonu tvořeného v příštítných tělíscích) spolu se sníženou hladinou sérového vápníku,
- zvýšení sérové koncentrace alkalické fosfatázy (u pacientů s metastatickým onemocněním toto může být i v důsledku onemocnění jater a kostí)
- zvýšení transamináz (skupina jaterních enzymů) na výše než dvojnásobek normálních hodnot, bez přidružené poruchy jater
- kožní reakce (hypersenzitivita)

Velmi vzácně bylo při léčbě některými bisfosfonáty zjištěno poškození čelisti (osteonekróza).

Příznaky mohou být bolest v ústech, bolest zubu a/nebo čelisti, otoky nebo vřídky v ústech, necitlivost nebo pocit „těžké čelisti“, kývání zubu. Oznamte ihned svému ošetřujícímu lékaři a zubaři, pokud by se u Vás vyskytl kterýkoli z těchto příznaků.

K takovému poškození čelisti dochází nejčastěji u pacientů léčených pro rakovinu, zejména ve spojení s vytržením zubu nebo zánětem v dutině ústní v průběhu léčby.

Spontánní hlášení z postmarketingového sledování:

U pacientů používajících Bonefos byla pozorována uveitida (otok a podráždění uvey, vnitřní vrstvy oka). Další oční poruchy, které byly hlášeny při léčbě bisfosfonáty, zahrnovaly konjunktivitidu (otok nebo infekce spojivek), episkleritidu (otok a podráždění episklery, tenké vrstvy pokrývající sklěru (bělimu), bílá vnější stěna oka) a skleritidu (otok a podráždění bělimy). Zánět spojivek byl hlášen pouze u jednoho pacienta, který používal Bonefos a současně jiný bisfosfonát, ale nebyl ještě hlášen u

pacientů, kteří používali samotný Bonefos. Do této doby nebyla episkleritida a skleritida u pacientů používajících Bonefos hlášena.

Bylo hlášeno zhoršení dýchacích funkcí u pacientů s astmatem vyvolaným kyselinou acetylsalicylovou (aspirinem) a hypersenzitivní reakce projevující se poruchou dýchání.

Porucha funkce ledvin (zvýšení kreatininu v séru a proteinurie - velké množství bílkovin v moči), závažné poškození ledvin se vyskytuje spíše ve spojení s rychlou infuzí vysokých dávek klodronátu.

Ojedinele bylo popsáno selhání ledvin, vzácně končící úmrtím, zvláště při současném užívání nesteroidních protizánětlivých léků, nejčastěji diklofenaku.

Ojedinele byly hlášeny případy osteonekrózy (odumření kostní tkáně) čelisti, především u pacientů, kteří byli předtím léčeni amino-bisfosfonáty jako zolendronát a pamidronát.

Poradte se se svým lékařem, pokud máte bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Mohlo by se jednat o známky poškození kosti v uchu (osteonekróza zevního zvukovodu). Tyto případy byly hlášeny velmi vzácně.

U pacientů používajících Bonefos byly hlášeny silné bolesti kostí, kloubů a/nebo svalů. Nástup příznaků kolísá od dnů po několik měsíců po začátku používání Bonefosu. Nicméně v kontrolovaných klinických studiích nebylo toto hlášení potvrzeno.

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty jinými než je Bonefos byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny stehenní kosti (neobvyklé zlomeniny stehenní kosti), zejména u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu. Do této doby nebyly tyto nežádoucí účinky pozorovány u pacientů používajících Bonefos. Tyto příčné nebo krátké šikmé zlomeniny se mohou objevit kdekoli v celé délce stehenní kosti. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním traumatu nebo bez souvislosti s traumatem. Někteří pacienti mohou pociťovat bolest ve stehně nebo třísele, často spolu s rysy únavové zlomeniny na zobrazovacích vyšetřeních, týdny až měsíce před projevením se úplné zlomeniny stehenní kosti. Zlomeniny se vyskytují často na obou stehenních kostech, proto pokud používáte bisfosfonáty a utrpěli jste zlomeninu stehenní kosti, lékař vyšetří obě stehenní kosti. Bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin.

Pokud je u vás podezření, že máte neobvyklou zlomeninu stehenní kosti, lékař pečlivě zváží, zda bude léčba bisfosfonáty ukončena.

Pokud se u Vás objeví bolest, slabost nebo nepříjemné pocity v oblasti stehna, kyčle nebo třísla, kontaktujte svého lékaře, protože to mohou být časné příznaky možné zlomeniny stehenní kosti. Lékař pak provede nezbytná vyšetření a v souladu s tím Vám poradí.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Bonefos uchovávat

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem.

Chemická a fyzikální stabilita po naředění do infuzního roztoku byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 15-25 °C. Z mikrobiologického hlediska je však nutno přípravek použít ihned po naředění.

Není-li přípravek použit okamžitě, je za dobu a způsob uchovávání plně zodpovědný uživatel. Tato doba však nesmí překročit 24 hodin při teplotě 2 – 8 °C.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na ampulce a krabičce za „EXP“.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Bonefos obsahuje

Léčivou látkou je:

Dinatrii clodronas tetrahydricus 75 mg, což odpovídá

dinatrii clodronas 60 mg v 1 ml koncentrátu

Jedna 5ml ampulka obsahuje dinatrii clodronas 300 mg.

Jedna 25ml ampulka obsahuje dinatrii clodronas 1500 mg.

Pomocnými látkami jsou:

Roztok hydroxidu sodného, voda pro injekci

Jak Bonefos koncentrát pro infuzní roztok vypadá a co obsahuje toto balení

Čirý bezbarvý roztok v průhledné skleněné ampulce v plastovém pouzdře a v krabičce.

Velikost balení:

5 ampulek o obsahu 5 ml

1 ampulka o obsahu 25 ml

4 ampulky o obsahu 25 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Německo

Výrobce

Bayer OY
Pansiontie 47
20210 Turku
Finsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována: 21. 12. 2020

Informace pro zdravotnické pracovníky

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky

DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ

- Intravenózní infuze (pouze pro krátkodobé použití)

PŘEDÁVKOVÁNÍ

Léčba předávkování má být symptomatická (viz také bod Jestliže je Vám podána větší dávka přípravku Bonefos, než měla být). Vždy je potřeba zajistit dostatečnou hydrataci, sledovat renální a jaterní funkce a hladinu kalcia v séru.

PŘEDKLINICKÉ ÚDAJE VZTAHUJÍCÍ SE K BEZPEČNOSTI

- Akutní toxicita

Studie s jednotlivými dávkami na myších a potkanech poskytly následující hodnoty LD₅₀:

Perorální aplikace	více než 3 600 mg/kg (myš) 2 200 mg/kg (potkan)
Intravenózní aplikace	160 mg/kg (myš) 120 mg/kg (potkan)

U myší a potkanů zahrnovaly klinické známky akutní toxicity sníženou motorickou aktivitu, křeče, bezvědomí a dušnost. Pro mini-prasata byla intravenózní dávka 240 mg/kg toxická po dvou až třech infuzích.

- Systémová tolerance

Studie toxicity po opakovaném podání trvající od dvou týdnů do dvanácti měsíců byly provedeny na potkanech a mini-prasatech. Pouze několik zvířat při všech těchto studiích uhynulo. Intravenózní podání bylo pro potkany letální při denní dávce 140 a 160 mg/kg po jednom až sedmi dnech. U mini-prasat intravenózní denní dávka 80 mg/kg způsobila po 7 - 13 dnech zvracení a celkovou slabost před uhynutím. Při perorálním podání denní dávky 800 mg/kg mini-prasatům a 100 - 480 mg/kg potkanům nebyla zaznamenána žádná mortalita související s testovanou látkou.

Ve studiích toxicity byl pozorován účinek klodronátu na tyto orgány (pozorované změny jsou uvedeny v závorce): kost (skleróza způsobená farmakologickým účinkem klodronátu), zažívací ústrojí (podráždění), krev (lymfopenie, účinek na hemostázu), ledviny (dilatace tubulů, proteinurie) a játra (zvýšení sérových transamináz).

- Reprodukční toxicita

Ve studiích na zvířatech klodronát nezpůsobil poškození plodu, ale vysoké dávky snížily plodnost samic. Po měsíci subkutánního podávání klodronátu novorozným potkanům, byly

pozorovány skeletální změny připomínající osteopetrozu. Tyto změny souvisejí s farmakologickými účinky klodronátu.

- Genotoxický potenciál, tumorogenita

U klodronátu se neprojevila žádná genotoxicita. Studie na myších a potkanech neprokázaly kancerogenní efekt.

INKOMPATIBILITY

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 3 Jak se Bonefos používá.