



Bonefós[®]

Bayer S.A.
Solução injetável
60 mg/mL



Bonéfós®
clodronato dissódico

APRESENTAÇÕES:

Cartucho contendo 5 ampolas com 5 mL de solução injetável, cada ampola contém 300 mg de clodronato dissódico (60 mg/mL).

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL da solução injetável contém clodronato dissódico tetraidratado correspondente a 60 mg de clodronato dissódico.

Excipientes: hidróxido de sódio, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

A via intravenosa destina-se apenas ao tratamento de hipercalemia devido à doença maligna.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Desenho e população do estudo

Foram realizados estudos clínicos abertos controlados randomizados utilizando as formulações orais e/ou intravenosa de clodronato. Estes estudos demonstraram que o clodronato possui eficácia clínica no tratamento de hipercalemia maligna e osteólise induzida por tumor.

Resultados dos estudos

Hipercalemia: Em uma comparação cruzada duplo-cega com placebo, foi administrado clodronato por via oral (3.200 mg/dia por quatro semanas) a cinco pacientes com hipercalemia devido à metástase óssea de câncer de mama ou renal. Quatro dos cinco pacientes demonstraram rápida diminuição da concentração sérica de cálcio com o menor valor sendo alcançado dentro de 7 a 10 dias. A excreção do cálcio urinário diminuiu e foi observado um aumento na fosfatase alcalina sérica. O paciente remanescente desenvolveu paraplegia repentina no início da terapia com clodronato seguido por um aumento acentuado nos níveis séricos de cálcio e excreção do cálcio urinário; o clodronato foi capaz de reduzir o cálcio sérico e da urina a valores normais.

Em um segundo estudo comparativo cruzado duplo-cego de oito pacientes com hipercalemia maligna, a administração de 3.200 mg de clodronato por dia, via oral, durante quatro semanas foi associada a uma rápida diminuição do valor médio sérico de cálcio a partir do terceiro dia (122 mg/L vs 105 mg/L de cálcio). Ao final do tratamento com clodronato, seis dos oito pacientes apresentaram níveis normais de cálcio. Houve uma diminuição na calciúria de 397 mg/g de creatinina/24 horas a 241 mg/g de creatinina/24



horas, mas não houve diminuição na hidroxiprolina e os níveis séricos de fósforo e PTH permaneceram normais.

O efeito do clodronato intravenoso (300 mg i.v. até sete dias) foi estudado em um ensaio paralelo, duplo-cego controlado com placebo em 36 pacientes com doenças malignas. Foi observado com clodronato um período de tempo significativamente mais curto para alcançar níveis séricos normais de cálcio; 15 de 18 pacientes alcançaram níveis normais versus três dos 14 pacientes tratados com placebo.

Em um ensaio semelhante randomizado controlado com placebo de 27 pacientes hipercalcêmicos (12 tratados com placebo; 10 com clodronato 12 mg/kg i.v. por 1 dia; e 5 com 4 mg/kg i.v. por 3 dias) houve uma redução significativa nos níveis séricos de cálcio de 0,70 mM/L após 4 mg/kg no dia 3 quando comparado às medidas basais. Não foram observadas alterações gerais estatisticamente significativas a partir do pré-tratamento no dia 3 no grupo placebo e no grupo recebendo 12 mg/kg por 1 dia.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades farmacodinâmicas

O clodronato pertence à classe dos bisfosfonatos. É um análogo do pirofosfato natural. Os bisfosfonatos possuem elevada afinidade por tecidos mineralizados, como o osso. “In vitro”, eles inibem a precipitação do fosfato de cálcio, bloqueiam sua transformação em hidroxiapatita, retardam a agregação dos cristais de apatita em cristais maiores, assim como retardam a dissolução destes cristais.

No entanto, o mecanismo de ação mais importante do clodronato é o seu efeito inibitório sobre a reabsorção óssea osteoclástica. O clodronato inibe a reabsorção óssea induzida de várias maneiras. Em ratos em crescimento verificou-se que a inibição da reabsorção óssea promovida por doses elevadas de clodronato causou o alongamento das metáfises de ossos longos.

Em ratas ovariectomizadas, a reabsorção óssea é inibida após administração subcutânea de baixas doses como, por exemplo, 3 mg/kg, uma vez por semana. Doses farmacológicas do clodronato previnem a redução da resistência óssea. A eficácia farmacológica do clodronato foi demonstrada em diferentes estudos pré-clínicos com modelos experimentais de osteoporose, inclusive por deficiência estrogênica. O clodronato demonstrou inibir a reabsorção óssea em uma relação dose-dependente sem causar efeitos deletérios sobre a mineralização ou sobre outros aspectos da qualidade óssea. O clodronato também inibe a reabsorção óssea presente na osteodistrofia renal experimental.

A habilidade do clodronato em inibir a reabsorção óssea em humanos foi estabelecida por meio de estudos histológicos, cinéticos e bioquímicos. No entanto, os mecanismos exatos da inibição da reabsorção óssea são parcialmente desconhecidos. O clodronato suprime a atividade dos osteoclastos, reduzindo a concentração do cálcio plasmático e a excreção urinária do cálcio e da hidroxiprolina. Em mulheres na pré e pós-menopausa, o clodronato previne a perda óssea no quadril e na espinha lombar, decorrentes do câncer de mama. Não foi observado qualquer efeito sobre a mineralização óssea normal de indivíduos tratados com clodronato isoladamente e em doses capazes de promover a inibição da reabsorção óssea. Em pacientes portadores de câncer de mama e mieloma múltiplo foi observada diminuição do risco de fraturas.



➤ **Propriedades farmacocinéticas**

Absorção

Como ocorre com outros bisfosfonatos, a absorção gastrointestinal do clodronato é baixa, aproximadamente 2%. Sua absorção é rápida e o pico da concentração sérica é atingido 30 minutos após uma única administração oral. Devido à elevada afinidade do clodronato pelo cálcio e outros cátions bivalentes, sua absorção é bastante reduzida quando administrado concomitantemente com alimentos ou medicamentos que contenham tais íons. Em um estudo comparativo, no qual a administração de clodronato 2 horas antes do café da manhã foi utilizada como referência, um intervalo entre a administração e o café da manhã de 0,5 h ou 1,0 h antes do café da manhã, reduziu a biodisponibilidade do clodronato, porém a diferença não foi estatisticamente significativa (biodisponibilidade relativa de 69% e 91%, respectivamente). Além disso, há uma grande variação inter e intra-individual na absorção gastrointestinal do clodronato. Apesar da grande variação intra-individual na absorção do clodronato, a exposição ao mesmo permanece constante durante tratamentos prolongados.

Distribuição e eliminação

A ligação do clodronato à proteína plasmática é baixa e o volume de distribuição é de 20 a 50 L. A eliminação plasmática do clodronato é caracterizada por duas fases distintas: a fase de distribuição com meia-vida de aproximadamente 2 horas e a fase de eliminação, a qual é muito lenta devido à forte ligação do clodronato ao tecido ósseo. O clodronato é eliminado principalmente por via renal. Cerca de 80% do clodronato absorvido aparece na urina após alguns dias de sua administração. A fração ligada aos ossos, correspondente a cerca de 20% da quantidade absorvida, é excretada mais lentamente e a depuração renal corresponde a cerca de 75% da depuração plasmática.

Características dos pacientes

Uma vez que o clodronato atua sobre os ossos, não há uma relação clara entre sua concentração plasmática ou sanguínea com a atividade terapêutica ou reações adversas. Com exceção da insuficiência renal, a qual diminui a depuração renal do clodronato, o perfil farmacocinético do clodronato não é afetado por qualquer fator conhecido relacionado à idade, metabolismo de medicamentos ou outras condições patológicas.

➤ **Dados de segurança pré-clínicos**

Toxicidade aguda

Estudos com doses únicas em camundongos e ratos forneceram os seguintes valores de DL₅₀:

Administração oral	Administração intravenosa
> 3.600 mg/kg (camundongo)	160 mg/kg (camundongo)
2.200 mg/kg (rato)	120 mg/kg (rato)



Em camundongos e ratos, os sinais clínicos de toxicidade aguda consistem em diminuição da atividade motora, convulsões, inconsciência e dispneia. Em mini-porcos, uma dose intravenosa de 240 mg/kg foi tóxica após duas ou três infusões.

Tolerância sistêmica

Estudos de toxicidade em doses repetidas com duração de duas semanas a 12 meses foram realizados em ratos e mini-porcos. Poucas mortes foram reportadas nestes estudos. A administração intravenosa foi letal para ratos em doses diárias de 140 mg/kg e 160 mg/kg após 1 a 7 dias. Em mini-porcos, a dose diária de 80 mg/kg após 7 a 13 dias causou vômito e fraqueza generalizada antes da morte. Em doses orais diárias de 100 a 480 mg/kg em ratos e 800 mg/kg em mini-porcos, não foi notada mortalidade relacionada à substância em teste.

Em estudos de toxicidade, o efeito do clodronato foi observado nos seguintes órgãos (alterações observadas entre parênteses): ossos (esclerose relacionada ao efeito farmacológico do clodronato); trato gastrointestinal (irritação), sangue (linfopenia, efeito na homeostase); rins (túbulos dilatados, proteinúria) e fígado (elevação das transaminases séricas).

Toxicidade reprodutiva

Em estudos com animais, o clodronato não causou danos ao feto, mas altas doses diminuíram a fertilidade em machos. Após um mês de administração subcutânea a ratos neonatos, foram encontradas alterações esqueléticas semelhantes à osteopetrose, relacionadas aos efeitos farmacológicos do clodronato.

Potencial genotóxico e tumorigenicidade

O clodronato não demonstrou potencial genotóxico. Nenhum efeito carcinogênico tem sido observado em estudos com ratos e camundongos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Bonéfós® (clodronato dissódico) é contraindicado para pacientes que apresentem hipersensibilidade ao clodronato dissódico ou a qualquer um dos demais componentes do produto e no tratamento concomitante com outros bisfosfonatos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

Deve ser mantida hidratação adequada durante o tratamento com clodronato, principalmente quando administrado por infusão intravenosa e em pacientes com hipercalcemia ou insuficiência renal.

Em pacientes com insuficiência renal, Bonéfós® (clodronato dissódico) deve ser administrado com precauções adicionais (veja o item “Posologia e Modo de Usar” para ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal).

A administração intravenosa de clodronato em doses muito mais elevadas que as recomendadas, especialmente se administrada rapidamente, pode causar danos renais graves.



Foi relatada osteonecrose de mandíbula, geralmente associada com extração de dente e/ou infecção local (incluindo osteomielite), em pacientes com câncer com esquema de tratamento incluindo bisfosfonatos intravenoso e oral. Muitos destes pacientes estavam recebendo também quimioterapia e corticosteroides.

Tratamento odontológico preventivo deve ser considerado antes do tratamento com bisfosfonatos nos pacientes com fatores de risco concomitantes (por exemplo, câncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, pouca higiene dental) e os procedimentos dentários invasivos devem ser evitados enquanto os pacientes estiverem sendo tratados com bisfosfonatos.

Fraturas subtrocantéricas atípicas e diafisárias femorais foram relatadas em terapia com bisfosfonatos, principalmente em pacientes em tratamento de longo prazo para osteoporose. Até o momento, essas fraturas não foram relatadas com Bonéfós® (clodronato dissódico). Essas fraturas transversas ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer parte ao longo do fêmur, desde logo abaixo do trocânter menor até um pouco acima do alargamento supracondilar. Essas fraturas ocorrem espontaneamente ou após trauma mínimo e alguns pacientes sentem dores na coxa ou na virilha, frequentemente associada com imagem característica de fraturas por estresse, semanas a meses antes de apresentar-se com fratura femoral completa. Frequentemente as fraturas são bilaterais; portanto o fêmur contralateral deve ser examinado em pacientes tratados com bisfosfonatos que tenham sofrido uma fratura de diáfise do fêmur. Também tem sido relatada má cicatrização dessas fraturas.

A descontinuação da terapia com bisfosfanatos em pacientes com suspeita de fratura atípica do fêmur deve ser considerada dependendo da avaliação do paciente, baseado em uma avaliação individual risco/benefício.

Durante o tratamento com bisfosfonatos, os pacientes devem ser alertados a comunicar qualquer dor no quadril, coxa ou virilha, e os pacientes com tais sintomas devem ser avaliados para uma fratura de fêmur incompleta.

➤ **Gravidez e lactação**

Embora o clodronato atravesse a barreira placentária em animais, não se sabe se ele passa para o feto em humanos. Também não se sabe se causa danos ao feto ou se afeta a reprodução em humanos. Portanto, o clodronato não deve ser utilizado por gestantes, a menos que as vantagens terapêuticas superem claramente quaisquer riscos. Não se sabe se o clodronato é excretado com o leite materno. Uma vez que muitos medicamentos são excretados com o leite materno e devido ao potencial do clodronato para reações adversas clinicamente significativas em lactentes, não é recomendado amamentar durante o tratamento com clodronato.

Categoria D: “Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.”



- **Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas**
Não são conhecidos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de clodronato com outros bisfosfonatos é contraindicado.

Existem relatos de que o uso concomitante de clodronato e analgésicos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), mais frequentemente o diclofenaco, está associado à disfunção renal.

Deve-se ter cautela no uso concomitante de clodronato com aminoglicosídeos, devido ao aumento do risco de hipocalcemia.

Existem relatos de que o uso concomitante de clodronato com fosfato de estramustina aumenta a concentração sérica deste último em até 80%.

O clodronato forma complexos pouco solúveis com cátions bivalentes e, desta maneira, não deve ser administrado intravenosamente com soluções contendo cátions bivalentes (por exemplo, solução de Ringer).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento Bonefós® (clodronato dissódico) solução injetável deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). A solução injetável não deve ser congelada.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir de sua data de fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

A solução injetável de Bonefós® (clodronato dissódico) é uma solução límpida e incolor.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O clodronato é eliminado principalmente pela via renal. Portanto, deve ser mantida hidratação adequada durante o tratamento com Bonefós® (clodronato dissódico).

- **Via: infusão intravenosa (apenas para tratamentos de curta duração)**

Deve-se manter hidratação adequada do paciente, assim como monitorar a função renal e os níveis séricos de cálcio, antes e durante o período de tratamento.

O período para que um nível sérico de cálcio clinicamente aceitável seja mantido após infusão de clodronato varia consideravelmente de paciente para paciente. Se necessário, a infusão pode ser repetida para controlar o nível sérico de cálcio.

A estabilidade físico-química do produto diluído foi comprovada por até 24 horas, quando armazenado entre 15°C e 25°C. No entanto, do ponto de vista microbiológico, a solução diluída deve ser imediatamente utilizada. Caso a solução diluída não seja administrada imediatamente, deve-se assegurar o armazenamento adequado em temperatura de 2°C a 8°C, por período não superior a 24 horas, e que a preparação da diluição tenha sido feita de modo a evitar qualquer contaminação microbiológica.



Não foi estudada compatibilidade de Bonefós® (clodronato dissódico) injetável com outros medicamentos administrados na mesma infusão ou outras soluções para injeção. Portanto, a solução injetável concentrada somente deve ser diluída e administrada como recomendado abaixo.

- Pacientes com função renal normal:

Tratamento de hipercalcemia devido à doença maligna

Recomenda-se a dose diária de 300 mg (1 ampola de 5 mL) por dia, a qual deve ser diluída em 500 mL de solução salina (cloreto de sódio 9 mg/mL) ou de solução de glicose 5% (50 mg/mL). A solução preparada deve ser administrada por infusão durante pelo menos 2 horas, em dias consecutivos, até obter-se calcemia normal, o que ocorre habitualmente no intervalo de cinco dias. De modo geral, o tratamento não deve ser prolongado por mais de sete dias. Alternativamente, a dose de 1.500 mg de clodronato pode ser administrada em dose única, diluída em 500 mL, como descrito acima e por infusão durante 4 horas.

- Pacientes com insuficiência renal:

Tratamento de hipercalcemia devido à doença maligna

Recomenda-se que a dose de clodronato seja reduzida conforme a tabela abaixo:

Grau de Insuficiência renal Depuração de creatinina, mL/min	Redução da dosagem %
50 – 80	25
12 – 50	25 – 50
< 12	50

Recomenda-se realizar infusão de 300 mg de clodronato antes da hemodiálise e que a dose seja reduzida a 50% nos dias sem diálise, o limite do tratamento é de cinco dias. Deve-se considerar que a diálise peritoneal remove muito pouco do clodronato em circulação.

➤ **Crianças**

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas no tratamento de pacientes pediátricos.

➤ **Idosos**

Não existem recomendações especiais para idosos. Estudos clínicos incluíram pacientes com idade superior a 65 anos e nenhuma reação adversa específica desta faixa etária foi relatada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A reação mais comumente relatada é diarreia, que geralmente é leve e ocorre mais frequentemente com doses mais elevadas.

Em um estudo clínico randomizado, controlado com placebo, que investigou a prevenção de metástases esqueléticas em câncer de mama primário operável, 1.079 pacientes foram avaliados com relação à segurança, e diarreia sem gravidade foi o único evento adverso significativamente mais comum no grupo do clodronato (1.600 mg/dia por dois anos) comparado com o grupo do placebo. Em um estudo



randomizado controlado com placebo com 5.592 pacientes com idade de 75 anos ou mais, recebendo 800 mg de clodronato por dia por três anos para a prevenção de fraturas devido à osteoporose, somente diarreia, náusea e vômito foram aumentados quando comparados com o placebo.

Estas reações adversas podem ocorrer tanto com o tratamento oral quanto intravenoso, entretanto a frequência das reações pode diferir.

Classificação por sistema corpóreo	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Distúrbios nutricionais e do metabolismo	Hipocalcemia assintomática	Hipocalcemia sintomática Aumento do hormônio da paratireoide sérico associado com redução do cálcio sérico Aumento da fosfatase alcalina sérica*
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia** Náusea** Vômito**	
Distúrbios hepatobiliares	Aumento das transaminases usualmente dentro do intervalo normal	Aumento das transaminases excedendo duas vezes o intervalo normal sem associação com função hepática anormal
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos		Reações de hipersensibilidade manifestadas como reações na pele

* em pacientes com doença metastática, pode também ser devido à doença hepática e óssea.

** normalmente leve

➤ **Experiência pós-comercialização**

- **Distúrbios oculares:**

Têm sido reportadas uveítes com uso de Bonefós® (clodronato dissódico) durante a experiência pós-comercialização. As reações listadas a seguir têm sido relatadas com outros bisfosfonatos: conjuntivite, episclerite e esclerite.

Conjuntivite somente foi reportada com Bonefós® (clodronato dissódico) em um paciente tratado concomitantemente com outro bisfosfonato. Até o momento,



episclerite e esclerite não têm sido relatadas com Bonéfós® (clodronato dissódico) (reações adversas da classe bisfosfonatos).

- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

Diminuição da função respiratória nos pacientes asmáticos sensíveis ao ácido acetilsalicílico (Aspirina®). Reações de hipersensibilidade que se manifestam como distúrbios respiratórios.

- Distúrbios renais e urinários:

Diminuição da função renal (aumento da creatinina sérica e proteinúria), lesões renais graves especialmente após infusão intravenosa rápida de doses elevadas de clodronato (para instruções sobre dosagem, veja item “Posologia e Modo de Usar”). Foram relatados casos isolados de insuficiência renal, com resultados fatais em casos raros, especialmente com uso concomitante de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), mais frequentemente o diclofenaco.

- Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conectivos:

Foram relatados casos isolados de osteonecrose de mandíbula, principalmente em pacientes que foram tratados previamente com aminobisfosfonatos como zoledronato e pamidronato (veja item “Advertências e Precauções”). Dor intensa no osso, nas articulações e/ou nos músculos foram reportados em pacientes recebendo Bonéfós® (clodronato dissódico). No entanto, esses casos têm sido incomuns e, em estudos controlados com placebo, nenhuma diferença foi notada entre pacientes tratados com placebo e Bonéfós® (clodronato dissódico). O aparecimento dos sintomas varia de dias a muitos meses após o início do tratamento com Bonéfós® (clodronato dissódico).

Durante a experiência pós-comercialização, as seguintes reações adversas foram reportadas com outros bisfosfonatos: fraturas subtrocantéricas atípicas e diafisárias femorais. Até o momento, essas reações não foram reportadas com Bonéfós® (clodronato dissódico) (veja o item “Advertências e Precauções”).

Foi utilizado o termo MedDRA mais apropriado para descrever uma determinada reação e seus sinônimos e condições relacionadas. Os termos das reações adversas no item “Reações Adversas” são baseados no MedDRA versão 8.1.

“Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE

Foram relatados aumentos da creatinina sérica e disfunção renal com doses intravenosas elevadas de clodronato.

O tratamento da superdose deve ser sintomático. Hidratação adequada deve ser assegurada e a função renal e o cálcio sérico devem ser monitorados.



“Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

MS – 1.7056.0037

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura

CRF - SP nº 16532

Fabricado por:

EVER Pharma Jena GmbH

Jena – Alemanha

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100 04779-900 – Socorro - São Paulo - SP

C.N.P.J. n.º 18.459.628/0001-15

www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241

sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica



VE0117-CCDS9



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/06/2014	0509436/14-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	0509436/14-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	Não aplicável	VP/VPS	Solução injetável 60mg/mL
04/12/2014	1090266/14-0	Notificação de Texto de Bula – RDC 60/12	04/12/2014	1090266/14-0	Notificação de Texto de Bula – RDC 60/12	04/12/2014	“Como devo usar este medicamento?”	VP	Solução injetável 60mg/mL
03/08/2017	NA	Notificação de Texto de Bula – RDC 60/12	03/08/2017	NA	Notificação de Texto de Bula – RDC 60/12	03/08/2017	“Como devo usar este medicamento?”	VP	Solução injetável 60mg/mL
							“Posologia e Modo de Usar”	VPS	