

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bonefos 400 mg cápsulas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una cápsula contiene 400 mg de clodronato disódico.

Excipientes: lactosa monohidrato, 41,50 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula de gelatina dura, amarilla pálida, de tamaño 1, con la inscripción “Bonefos”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipercalcemia secundaria a neoplasias malignas.

Tratamiento de la osteólisis secundaria a neoplasias malignas.

4.2 Posología y forma de administración

El clodronato se elimina principalmente por vía renal. Por ello, durante el tratamiento con clodronato debe mantenerse una ingesta adecuada de líquidos.

Deberán suministrarse al paciente instrucciones claras acerca del modo de administración de las cápsulas.

Las cápsulas de Bonefos 400 mg deben tragarse enteras.

Se recomienda una dosis diaria de 1.600 mg administrada en una única toma. Cuando se emplean dosis mayores, se recomienda administrar por separado (como una segunda dosis) la parte de la dosis que exceda de los 1.600 mg, como se indica a continuación.

- La dosis única diaria y la primera de las dos dosis deben administrarse preferentemente por la mañana, con el estómago vacío, con un vaso de agua. El paciente debe, a partir de entonces, abstenerse de comer, de beber (otros líquidos distintos al agua pura) y de tomar otros medicamentos por vía oral durante una hora.
- Cuando se empleen dos dosis diarias, la primera deberá tomarse como se ha indicado anteriormente. La segunda dosis deberá tomarse entre dos comidas, más de dos horas después y una hora antes de comer, beber (otros líquidos distintos al agua pura) o tomar cualquier otro medicamento por vía oral.

Deberá advertirse al paciente que nunca tome la cápsula de clodronato junto con leche, alimentos u otros fármacos que contengan calcio u otros cationes divalentes, ya que éstos pueden alterar la absorción del clodronato.

- Niños

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos.

- Personas de edad avanzada

No existen recomendaciones posológicas especiales para las personas de edad avanzada. En los ensayos clínicos se han incluido pacientes mayores de 65 años y no se ha descrito ninguna reacción adversa específica de este grupo de edad.

- Pacientes adultos con función renal normal

Tratamiento de la hipercalcemia secundaria a neoplasias malignas

Se recomienda el clodronato intravenoso para el tratamiento de la hipercalcemia secundaria a neoplasias malignas. Sin embargo, si se administra el tratamiento oral, deberá administrarse una dosis de inicio elevada de 2.400 mg o 3.200 mg diarios, pudiendo reducirla gradualmente a 1.600 mg diarios, según la respuesta individual, para mantener la normocalcemia.

Tratamiento de la osteólisis secundaria a neoplasias malignas

Cuando se administra el tratamiento oral para tratar el aumento de la resorción ósea sin hipercalcemia, la dosis se ajusta individualmente. La dosis de inicio recomendada es de 1.600 mg diarios. Si se considera clínicamente necesario, puede aumentarse la dosis, pero no se recomienda sobrepasar los 3.200 mg diarios.

- Pacientes con insuficiencia renal

El clodronato se elimina principalmente por vía renal. Por ello debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal; no deben administrarse de forma continuada dosis diarias superiores a los 1.600 mg.

Se recomienda reducir la posología del clodronato como se indica en el siguiente cuadro:

Grado de insuficiencia renal	Aclaramiento de creatinina, ml/min	Dosis
Leve	50-80 ml/min	1600 mg / día (no es necesario una reducción de la dosis)
Moderada	30-50 ml/min	1200 mg / día
Grave*	<30 ml/min	800 mg / día

*No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min para el clodronato oral. En tales circunstancias, debe evitarse el uso excepto el uso a corto término en presencia de insuficiencia renal puramente funcional causada por niveles elevados de calcio en sangre.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tratamiento concomitante con otros bifosfonatos.

Pacientes con insuficiencia renal grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe asegurarse una ingesta adecuada de líquidos durante el tratamiento con clodronato. Esto es especialmente importante en los pacientes con hipercalcemia o insuficiencia renal.

Antes y durante el tratamiento debe monitorizarse la función renal mediante el control de los niveles de creatinina sérica, y los niveles de fosfato y calcio séricos.

En estudios clínicos se han producido incrementos reversibles y asintomáticos de las transaminasas sin cambios en las otras pruebas de la función del hígado. Se recomienda la monitorización de los niveles de transaminasas séricas (ver también sección 4.8).

El clodronato debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (véase el ajuste de dosis en 4.2 “Posología y forma de administración”).

Deberá vigilarse estrechamente la función renal del paciente cuando se administre clodronato junto con antiinflamatorios no esteroideos (AINES), (ver apartado 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Cuando se administren de forma concomitante antibióticos aminoglucósidos, deberán realizarse determinaciones plasmáticas de calcemia de forma frecuente, ya que aumenta el riesgo de hipocalcemia (ver apartado 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Cuando se administra de forma concomitante fosfato de estramustina, el clodronato aumenta las concentraciones plasmáticas de fosfato de estramustina en un 80%, por lo que deberá ajustarse la dosis del fosfato de estramustina (ver apartado 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

En pacientes con cáncer que han recibido tratamiento combinado de bifosfonatos, por vía intravenosa y oral, se ha descrito osteonecrosis mandibular, asociada generalmente a la extracción dental y/o a infección local (incluida la osteomielitis). Algunos de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticoides. También se ha descrito osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis recibiendo bifosfonatos orales.

En pacientes con factores de riesgo concomitantes (por ejemplo, cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, mala higiene dental), se debería considerar una revisión dental con medidas odontológicas preventivas antes del tratamiento con bifosfonatos.

Durante el tratamiento, estos pacientes deberían evitar, a ser posible, intervenciones dentales invasivas. Para aquellos pacientes que desarrollen una osteonecrosis mandibular durante la terapia con bisfosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar esta enfermedad. Para aquellos pacientes que requieran tratamientos dentales, no se dispone de datos que sugieran que la discontinuación del tratamiento con bisfosfonatos reduzca el riesgo de la osteonecrosis de la mandíbula. En base a la valoración beneficio/riesgo el médico decidirá cual es el tratamiento a aplicar a cada paciente.

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen

también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Fracturas atípicas del fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Esta contraindicado el uso concomitante de otros bifosfonatos.

El clodronato se asocia a alteraciones renales cuando se administra simultáneamente con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), especialmente con diclofenaco.

La administración simultánea de aminoglucósidos, aumenta el riesgo de hipocalcemia.

El uso concomitante de fosfato de estramustina con clodronato aumenta las concentraciones plasmáticas de fosfato de estramustina hasta en un 80 %.

El clodronato forma complejos poco solubles con cationes divalentes. Las cápsulas de clodronato no deben ser ingeridas con comida o fármacos que contengan cationes divalentes (p. ej.: antiácidos o preparados con hierro).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

En estudios en animales, el clodronato no causó daños fetales, pero dosis elevadas disminuyeron la fertilidad de los machos.

No se dispone de datos clínicos sobre el efecto del clodronato en la fertilidad en humanos. Para el uso del clodronato durante el embarazo y la lactancia, ver secciones 4.6.2 y 4.6.3.

Embarazo

Aunque en los animales el clodronato atraviesa la barrera placentaria, se desconoce si en el ser humano pasa al feto. Además, se desconoce si el clodronato puede causar daños fetales o afectar a la reproducción en los seres humanos. Sólo existen datos limitados del uso de clodronato en mujeres embarazadas. Bonefos no se recomienda durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si el clodronato se excreta en la leche materna. No puede excluirse el riesgo para los niños lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Bonefos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se desconocen los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La reacción adversa que se registra con mayor frecuencia es la diarrea y aparece más frecuentemente con las dosis más elevadas.

Estas reacciones adversas pueden ocurrir tanto con el tratamiento oral como con el intravenoso, aunque la frecuencia de las reacciones puede variar.

Sistema orgánico	Frecuentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$	Raras: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia asintomática	Hipocalcemia sintomática Aumento de la concentración sérica de la hormona paratiroidea asociada a una reducción de la concentración sérica de calcio. Aumento de la fosfatasa alcalina sérica*
Trastornos gastrointestinales	Diarrea** Náuseas** Vómitos**	
Trastornos hepatobiliares	Ligero aumento de las transaminasas, generalmente dentro de los límites normales	Aumento de las transaminasas superior al doble de los límites normales, pero sin asociarse a una alteración de la función hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Reacción de hipersensibilidad manifestándose como reacción cutánea

* en pacientes con enfermedad metastásica, puede deberse a metástasis hepáticas y óseas.

** habitualmente leves

Para describir una reacción, sus sinónimos y condiciones relacionadas se usa el término MedDRA más apropiado.

Experiencia post-comercialización

- Trastornos oculares

Durante la experiencia post-comercialización con Bonefos se han notificado casos de uveítis. Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas con otros bifosfonatos: conjuntivitis, episcleritis y escleritis. Con Bonefos sólo se notificó conjuntivitis en un paciente tratado concomitantemente con otro bifosfonato. Hasta la fecha, no se han notificado casos de episcleritis y escleritis con Bonefos (reacción adversa de clase de bifosfonatos).

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Deterioro de la función respiratoria en pacientes con asma por hipersensibilidad a la aspirina. Reacciones de hipersensibilidad que se manifiestan en forma de trastornos respiratorios.

- Trastornos renales y urinarios

Deterioro de la función renal (elevación de la creatinina sérica y proteinuria), lesión renal grave, especialmente tras infusión intravenosa rápida de dosis elevadas de clodronato.

Se han descrito casos aislados de insuficiencia renal, rara vez con desenlace mortal, sobre todo con la administración simultánea de AINEs, especialmente con diclofenaco.

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han comunicado casos aislados de osteonecrosis mandibular, principalmente en pacientes que habían recibido tratamiento previo con aminobifosfonatos, como zoledronato y pamidronato (véase también la sección 4.4). Se han notificado casos graves de dolor óseo, articular y/o muscular en pacientes tratados con Bonefos. Sin embargo, dichas notificaciones han sido poco frecuentes. En los estudios aleatorizados controlados con placebo no se han encontrado diferencias significativas entre los pacientes tratados con placebo y Bonefos. La aparición de los síntomas se produjo transcurridos unos días o hasta varios meses desde el inicio del tratamiento con Bonefos.

Se han notificado con frecuencia rara fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos).

Muy raras: Osteonecrosis de la conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

- Síntomas

Tras la administración intravenosa de dosis elevadas de clodronato se han observado aumentos de la creatinina plasmática e insuficiencia renal. Se ha notificado un caso de fallo renal agudo y lesión hepática tras una ingestión accidental de 20.000 mg (50x 400mg) de clodronato.

- Tratamiento

El tratamiento de la sobredosis será sintomático. Debe asegurarse una hidratación adecuada, vigilando la función renal, hepática y los niveles plasmáticos de calcio.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bifosfonatos

Código ATC: M05BA.

El clodronato se define químicamente como un bifosfonato y es un análogo del pirofosfato natural. Los bifosfonatos tienen una gran afinidad por tejidos mineralizados como el hueso. *In vitro* inhiben la precipitación del fosfato cálcico, bloquean su transformación en hidroxiapatita, retrasan la agregación de los cristales de apatita en cristales de mayor tamaño y enlentecen la disolución de estos cristales.

Sin embargo, el principal mecanismo de acción del clodronato es la inhibición de la resorción ósea por parte de los osteoclastos. El clodronato inhibe la resorción ósea inducida de varias formas. En ratas en crecimiento, esta inhibición de la resorción ósea con dosis altas de clodronato provoca un engrosamiento de las metafisis de los huesos largos.

En ratas ovariectomizadas, la resorción ósea se inhibe con dosis tan bajas como 3 mg/kg administradas subcutáneamente una vez a la semana. A dosis farmacológicas, el clodronato evita la reducción de la densidad ósea. La eficacia farmacológica del clodronato se ha demostrado en diferentes modelos experimentales preclínicos de osteoporosis, incluido el de la deficiencia de estrógenos. Se ha demostrado que el efecto inhibitorio de la resorción ósea del clodronato depende de la dosis y no afecta negativamente a la mineralización ni a otros aspectos cualitativos del hueso. El clodronato también inhibe la resorción ósea en la osteodistrofia renal experimental.

En los seres humanos, la capacidad para inhibir la resorción ósea del clodronato ha sido establecida en estudios histológicos, cinéticos y bioquímicos. Sin embargo, los mecanismos exactos de inhibición de la resorción ósea son en parte desconocidos. El clodronato inhibe la actividad de los osteoclastos, reduciendo la concentración sérica de calcio y la excreción urinaria de calcio e hidroxiprolina. El clodronato evita la pérdida ósea de la cadera y de la columna lumbar asociada al cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. En los seres humanos no se han observado efectos sobre la mineralización ósea normal cuando el clodronato se administra en monoterapia a dosis que inhiben la resorción ósea. En pacientes con cáncer de mama y mieloma múltiple se ha observado una disminución del riesgo de fracturas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

- Absorción

Como ocurre con otros bifosfonatos, la absorción gastrointestinal del clodronato es baja, aproximadamente del 2 %. Se absorbe rápidamente, y tras una dosis única la concentración plasmática máxima se alcanza en 30 minutos. Debido a la alta afinidad del clodronato por el calcio y otros cationes divalentes, su absorción es insignificante cuando se administra con alimentos o fármacos que contienen cationes divalentes. En un estudio en el que se administró clodronato 2 horas antes del desayuno como tratamiento de referencia, su biodisponibilidad disminuyó al reducir el intervalo entre la dosis y el desayuno a 1 hora ó 0,5 horas, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (biodisponibilidad relativa del 91 % y del 69 %, respectivamente). Además, existe una gran variabilidad interindividual e intraindividual en la absorción

gastrointestinal del clodronato. A pesar de esta gran variabilidad intraindividual en la absorción, durante el tratamiento a largo plazo la exposición al clodronato permanece constante.

- Distribución y eliminación

La unión del clodronato a las proteínas plasmáticas es baja, y su volumen de distribución es de 20-50 litros. La eliminación del clodronato del suero se produce en dos fases claramente diferenciadas: la fase de distribución, con una semivida de unas 2 horas, y la fase de eliminación, que es muy lenta porque el clodronato se une fuertemente al hueso. El clodronato se elimina principalmente a través de los riñones. Aproximadamente el 80 % del clodronato absorbido se detecta en orina a los pocos días. La sustancia unida al hueso (aproximadamente un 20 % de la cantidad absorbida) se excreta más lentamente, y el aclaramiento renal es aproximadamente un 75 % del aclaramiento plasmático.

- Características en los pacientes

El clodronato afecta a los huesos, por lo que no existe una relación clara entre las concentraciones plasmáticas o sanguíneas de clodronato y la actividad terapéutica o las reacciones adversas farmacológicas. Salvo la insuficiencia renal, que reduce el aclaramiento renal del clodronato, su perfil farmacocinético no se ve afectado por ningún factor conocido relacionado con la edad, el metabolismo del fármaco u otras situaciones patológicas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

- Toxicidad aguda

En los estudios de dosis única en ratones y ratas se han obtenido los siguientes valores de DL₅₀:

Administración oral	Administración intravenosa
> 3.600 mg/kg (ratón)	160 mg/kg (ratón)
2.200 mg/kg (rata)	120 mg/kg (rata)

En ratones y ratas, los signos clínicos de toxicidad aguda comprendieron: disminución de la actividad motora, convulsiones, pérdida de conocimiento y disnea. En cerdos enanos, la dosis intravenosa de 240 mg/kg resultó tóxica tras dos o tres administraciones.

- Tolerancia sistémica

Se han realizado estudios de toxicidad con dosis múltiples en ratas y cerdos enanos, con una duración de 2 semanas a 12 meses. En estos estudios se registraron pocos fallecimientos. La administración intravenosa de dosis diarias de 140 a 160 mg/kg durante 1-7 días resultó letal en ratas. En cerdos enanos, una dosis intravenosa diaria de 80 mg/kg durante 7-13 días causó vómitos y debilidad generalizada antes de provocar la muerte. Con dosis orales diarias de 100 a 480 mg/kg en ratas y de 800 mg/kg en cerdos enanos no se registraron fallecimientos relacionados con la sustancia del ensayo.

En los estudios de toxicidad, el efecto del clodronato se observó en los siguientes órganos (los cambios detectados aparecen entre paréntesis): hueso (esclerosis relacionada con los efectos farmacológicos del clodronato), tracto gastrointestinal (irritación), sangre (linfopenia, efectos sobre la hemostasia), riñones (dilatación tubular, proteinuria) e hígado (elevación de las transaminasas séricas).

- Toxicidad en la reproducción

El clodronato no causó daño fetal en los estudios realizados en animales, aunque las dosis elevadas redujeron la fertilidad de los machos. Tras administrar clodronato por vía subcutánea durante un mes a ratas recién nacidas, se observaron cambios esqueléticos similares a los de la osteopetrosis, relacionados con los efectos farmacológicos del clodronato.

- Potencial genotóxico, carcinogenicidad

El clodronato no ha demostrado potencial genotóxico. En los estudios en ratas y ratones no se han observado efectos carcinogénicos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido:

Lactosa monohidrato
Talco
Estearato cálcico
Sílice coloidal anhidra

Cubierta:

Cápsula de gelatina dura
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años.

No utilice el preparado después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de plástico (HDPE) con tapón de plástico (LDPE), con 60 o 120 cápsulas.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Guarde todos los fármacos adecuadamente y manténgalos fuera del alcance de los niños.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Hispania, S.L.
Avda. Baix Llobregat, 3-5
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60.547

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 1/Junio/1995
Fecha de la última renovación: 1/Junio/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2015