

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIFOSFONAL 400 mg capsule rigide

DIFOSFONAL 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%

DIFOSFONAL 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%

DIFOSFONAL 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*DIFOSFONAL 400 mg capsule rigide*

Ogni capsula contiene

Principio attivo

Disodio clodronato (sale disodico dell'acido clodronico) 400 mg

*DIFOSFONAL 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%*

Ogni fiala contiene

Principi attivi

Disodio clodronato (sale disodico dell'acido clodronico) 100 mg

Lidocaina cloridrato 33 mg

*DIFOSFONAL 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%*

Ogni fiala contiene

Principi attivi

Disodio clodronato (sale disodico dell'acido clodronico) 200 mg

Lidocaina cloridrato 40 mg

*DIFOSFONAL 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione*

Ogni fiala contiene

Principio attivo

Disodio clodronato (sale disodico dell'acido clodronico) 300 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Concentrato per soluzione per infusione

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Osteolisi tumorali. Mieloma multiplo. Iperparatiroidismo primario.

Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopausale.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Clodronato è eliminato prevalentemente per via renale. Pertanto, durante il trattamento con clodronato è necessario garantire un adeguato apporto di liquidi.

- Bambini

La sicurezza e l'efficacia del farmaco in pazienti pediatrici non sono state stabilite.

- Anziani

Non ci sono particolari raccomandazioni di dosaggio del farmaco per gli anziani. Gli studi clinici effettuati hanno incluso pazienti con età superiore ai 65 anni e non sono stati riportati eventi avversi specifici per questo gruppo di età.

- Pazienti con insufficienza renale

### Somministrazione parenterale

Si raccomanda di ridurre il dosaggio di clodronato come segue:

<b>Grado di insufficienza renale: Clearance creatinina, ml/min</b>	<b>Riduzione e % del dosaggio</b>
50-80	25
12-50	25-50
<12	50

Si raccomanda di somministrare clodronato prima dell'emodialisi, di ridurre la dose del 50% nei giorni liberi da dialisi, e di limitare lo schema di trattamento a 5 giorni. È da notare che la dialisi peritoneale rimuove scarsamente il clodronato dalla circolazione.

### Somministrazione orale

Il Clodronato è eliminato principalmente per via renale. Pertanto, esso deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza renale. Dosaggi giornalieri eccedenti 1600 mg non devono essere usati in maniera continuativa.

Si raccomanda di ridurre il dosaggio di Clodronato come segue:

<b>Livelli di insufficienza renale</b>	<b>Clearance creatinina, ml/min</b>	<b>Dose</b>
Lieve	50-80 ml/min	1600 mg/die
Moderata	30-50 ml/min	1200 mg/die
Grave *	<30 ml/min	800 mg/die

\* Per il clodronato orale, non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti con insufficienza renale, con clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min. L'uso in questi casi deve essere evitato, eccetto per trattamenti a breve termine in presenza di insufficienza renale puramente funzionale, causata da elevati livelli di calcio sierico.

## **Osteolisi tumorali. Mieloma multiplo. Iperparatiroidismo primario.**

Lo schema posologico seguente deve essere considerato orientativo e può quindi essere adattato alle necessità del singolo paziente.

### a) Fase di attacco

### *DIFOSFONAL 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione*

300 mg/die in unica somministrazione per via endovenosa lenta per 3-8 giorni in relazione all'andamento dei parametri clinici e di laboratorio (calcemia, idrossiprolinuria, ecc.).

Il Clodronato viene somministrato come infusione endovenosa di 300 mg (una fiala da 10 ml)/giorno diluita in 500 ml di soluzione fisiologica (sodio cloruro 9 mg/ml) o in una soluzione di glucosio al 5% (50 mg/ml). Tale soluzione deve essere somministrata mediante perfusione endovenosa lenta per un periodo di almeno due ore.

#### b) Fase di mantenimento

*DIFOSFONAL 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%*

100 mg/die per via intramuscolare per 2-3 settimane o, in alternativa

*DIFOSFONAL 400 mg capsule rigide*

1-6 capsule/die, suddivise in 2-3 somministrazioni lontano dai pasti, per 3-4 settimane.

Tali cicli possono essere ripetuti ad intervalli variabili a seconda dell'evoluzione della malattia. La valutazione periodica dei parametri di riassorbimento osseo può utilmente indirizzare i cicli terapeutici.

Le capsule devono essere ingerite intere. La dose singola giornaliera oppure la prima di due-tre dosi, deve essere assunta preferibilmente al mattino a stomaco vuoto con un bicchiere di acqua. Il paziente deve, quindi, astenersi dal mangiare, bere (se non acqua naturale) o prendere altri farmaci per via orale durante l'ora successiva all'assunzione. Una volta ingerito il medicinale, si raccomanda ai pazienti di non coricarsi per 30 minuti.

Le altre dosi devono essere assunte tra i pasti, almeno due ore dopo e un'ora prima di mangiare, bere (se non acqua naturale) o prendere altri farmaci per via orale.

In nessun caso il clodronato deve essere assunto con latte, cibo o farmaci contenenti calcio o altri cationi bivalenti, poiché tali sostanze interferiscono con l'assorbimento del clodronato. Alcune acque minerali possono presentare una elevata concentrazione di calcio e perciò non devono essere utilizzate.

### **Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopausale.**

La posologia in funzione del quadro clinico e dei valori mineralometrici, può variare come di seguito riportato:

#### Terapia orale

Da 1 capsula/die per 30 giorni, seguita da 60 giorni di sospensione (per più cicli), fino ad una capsula/die ininterrottamente per 1 anno o più a seconda delle condizioni del paziente.

Le capsule di DIFOSFONAL 400 mg devono essere ingerite intere. La dose giornaliera deve essere assunta preferibilmente al mattino a stomaco vuoto con un bicchiere di acqua. Il paziente deve, quindi, astenersi dal mangiare, bere (se non acqua naturale) o prendere altri farmaci per via orale durante l'ora successiva all'assunzione. Una volta ingerito il medicinale, si raccomanda ai pazienti di non coricarsi per 30 minuti.

In nessun caso il clodronato deve essere assunto con latte, cibo o farmaci contenenti calcio o altri cationi bivalenti, poiché tali sostanze interferiscono con l'assorbimento del clodronato. Alcune acque minerali possono presentare una elevata concentrazione di calcio e perciò non devono essere utilizzate.

#### Terapia parenterale

***DIFOSFONAL 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%***

per via intramuscolare 100 mg ogni 7-14 giorni, per 1 anno o più a seconda delle condizioni del paziente.

***DIFOSFONAL 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%***

per via intramuscolare 200 mg ogni 14-28 giorni, per 1 anno o più a seconda delle condizioni del paziente.

DIFOSFONAL 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1% può essere utilizzato nelle pazienti che non hanno mai iniziato un trattamento con clodronato.

In caso di passaggio dalla somministrazione di DIFOSFONAL 100 mg/3,3 ml a DIFOSFONAL 200 mg/4 ml, la somministrazione di una fiala di DIFOSFONAL 200 mg/4 ml ogni 14 giorni può essere utilizzata come schema posologico alternativo nelle pazienti già in trattamento con una fiala da 100 mg alla settimana.

La somministrazione di una fiala di DIFOSFONAL 200 mg/4 ml ogni 28 giorni può essere utilizzata come schema posologico alternativo nelle pazienti già in trattamento con una fiala da 100 mg ogni due settimane.

La supplementazione di calcio e vitamina D deve essere considerata in caso di apporto dietetico inadeguato.

Non è stata stabilita la durata ottimale del trattamento con bisfosfonati per l'osteoporosi. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata in ogni singolo paziente periodicamente in funzione dei benefici e rischi potenziali, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

#### ***DIFOSFONAL 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione***

Questo medicinale è **solo per uso endovenoso**.

Diluire prima della somministrazione.

***DIFOSFONAL 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%***

***DIFOSFONAL 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%***

Questi medicinali sono **solo per uso intramuscolare**.

Per evitare una iniezione intravascolare accidentale si raccomanda di aspirare prima di iniettare il medicinale.

Evitare di massaggiare la sede di iniezione.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo (acido clodronico) o agli eccipienti. Trattamenti concomitanti con altri bisfosfonati.

DIFOSFONAL 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%

DIFOSFONAL 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%

#### *Controindicazioni specifiche della lidocaina*

- ipersensibilità alla lidocaina o ad altri anestetici locali di tipo amidico (ad esempio: bupivacaina, mepivacaina, ropivacaina, levobupivacaina);
- sindrome di Adam-Stokes, sindrome di Wolff-Parkinson White (fibrillazione atriale) o gradi severi di blocco seno-atriale, atrioventricolare o intraventricolare, scompenso cardiaco acuto.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Durante il trattamento con clodronato deve essere mantenuto un adeguato introito di liquidi. Questo è particolarmente importante quando la somministrazione di clodronato avviene per via endovenosa e in pazienti con ipercalcemia o insufficienza renale.

Prima e durante il trattamento deve essere monitorata la funzionalità renale mediante i livelli di creatinina, calcio e fosfato sierici.

Negli studi clinici si sono verificati aumenti asintomatici e reversibili delle transaminasi, senza modifiche degli altri test di funzionalità epatica. Si consiglia il monitoraggio delle transaminasi (vedi anche paragrafo 4.8).

Il clodronato deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale (vedi paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

La somministrazione endovenosa di dosi notevolmente superiori a quelle raccomandate può causare grave danno renale, specialmente se la velocità di infusione è troppo alta.

I bisfosfonati orali sono stati associati ad esofagiti, gastriti, ulcere esofagee ed ulcere gastroduodenali.

Si deve quindi prestare cautela:

- in pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito esofageo e dello svuotamento gastrico, come restringimento o acalasia,
- in pazienti incapaci di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dal momento in cui assumono la capsula,
- se il medicinale viene somministrato a pazienti con disturbi, in corso o di recente insorgenza, a carico dell'esofago o dell'apparato gastrointestinale superiore. I medici devono sottolineare al paziente l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni sulla somministrazione e di fare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che indichi una possibile reazione esofagea. I pazienti devono essere informati che nel caso sviluppino sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, dolore alla deglutizione, dolore retrosternale o comparsa/aggravamento di bruciori di stomaco, devono rivolgersi tempestivamente ad un medico.

L'osteonecrosi della mandibola e/o mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (osteomielite inclusa), è stata riportata in pazienti con cancro in trattamento con regimi comprendenti i bisfosfonati

somministrati sia per via endovenosa che per via orale. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola e/o mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bisfosfonati orali.

Prima di iniziare il trattamento con i bisfosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (come cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive e, durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mascella durante la terapia con i bisfosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bisfosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola e/o mascella.

Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie di lungo termine. Tra i possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattati con bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

#### Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bisfosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato con reperti di diagnostica per immagini a evidenze radiografiche di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. È stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

Durante il trattamento con bisfosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di un'incompleta frattura del femore.

*DIFOSFONAL 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%*

*DIFOSFONAL 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%*

#### Avvertenze e precauzioni specifiche della lidocaina

L'iniezione intravascolare accidentale aumenta il rischio di effetti tossici dovuti alla lidocaina.

Gli effetti tossici associati agli anestetici locali sono spesso determinati da concentrazioni plasmatiche troppo alte; quindi è necessaria un'attenta sorveglianza per il riconoscimento degli effetti tossici almeno nei primi 30 minuti dopo la somministrazione. La sonnolenza rappresenta il primo segno di elevato tasso plasmatico; gli altri effetti includono sensazioni di ebbrezza seguiti da sedazione, parestesie e fascicolazioni; nelle reazioni gravi possono manifestarsi episodi convulsivi. Con l'iniezione endovenosa possono insorgere in modo molto rapido episodi convulsivi e collasso cardiocircolatorio.

Deve essere posta la massima attenzione al fine di evitare somministrazioni intravascolari accidentali.

Una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio ed un più accurato controllo del paziente sono richiesti in presenza di:

- cardiopatie, in particolare bradiaritmie e insufficienza cardiaca: aumento del rischio di tossicità da lidocaina;
- malattie epatiche gravi: aumento del rischio di tossicità da lidocaina;
- ipertermia maligna familiare: una crisi può essere scatenata anche dagli anestetici locali come la lidocaina.

#### **Avvertenze importanti su alcuni eccipienti:**

*DIFOSFONAL 400 mg capsule rigide* contiene 68 mg di sodio per ogni capsula.

*DIFOSFONAL 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%* contiene 21,5 mg di sodio per dose.

*DIFOSFONAL 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%* contiene 37 mg di sodio per dose.

*DIFOSFONAL 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione* contiene 54 mg di sodio per dose.

Questo è da tenere in considerazione per la somministrazione in pazienti con ridotta funzionalità renale o che seguano una dieta a basso contenuto di sodio.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

E' controindicato l'uso concomitante con altri bisfosfonati.

L'uso contemporaneo del clodronato con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), più spesso con diclofenac, è stato associato a disfunzione renale.

A causa dell'aumentato rischio d'ipocalcemia, deve essere usata cautela in caso di somministrazione contemporanea di clodronato con aminoglicosidi.

E' stato riportato che l'uso concomitante di estramustina fosfato con clodronato aumenta la concentrazione sierica di estramustina fosfato fino ad un massimo dell'80%.

Il clodronato forma complessi con cationi bivalenti scarsamente solubili in acqua. Pertanto, il clodronato non deve essere somministrato endovena con soluzioni contenenti cationi bivalenti (ad es.: soluzione di Ringer). Inoltre, il clodronato capsule rigide non deve essere assunto con cibi o farmaci contenenti cationi

bivalenti (ad es.: antiacidi o preparati a base di ferro). L'assunzione dovrà essere effettuata a distanza di 2-3 ore.

*DIFOSFONAL 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%*

*DIFOSFONAL 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%*

#### Interazioni specifiche della lidocaina

Il propranololo prolunga l'emivita plasmatica della lidocaina. La cimetidina può causare aumento dei livelli della lidocaina nel sangue. La somministrazione di lidocaina in pazienti sotto trattamento con digitalici può aumentare il rischio di bradicardia e di disturbi della conduzione atrioventricolare.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### **4.6.1 Fertilità**

In studi su animali, il clodronato non causa danni fetali, ma grosse dosi riducono la fertilità maschile.

Non sono disponibili dati clinici sull'effetto del clodronato sulla fertilità degli esseri umani. Per l'uso di clodronato in gravidanza e durante l'allattamento, vedi le sezioni 4.6.2 e 4.6.3.

### **4.6.2 Gravidanza**

Sebbene negli animali il clodronato passa attraverso la barriera placentare, non è noto, nell'uomo, se esso passa nel feto. Inoltre, non si conosce se nell'uomo il clodronato possa causare danno fetale o influenzare la funzione riproduttiva. C'è solo una limitata quantità di dati sull'uso del clodronato nella donna in gravidanza. DIFOSFONAL non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile non protette da una efficace terapia contraccettiva.

### **4.6.3 Allattamento**

Nell'uomo non è noto se il clodronato sia escreto nel latte materno. Non può essere escluso un rischio per il lattante. Pertanto, durante il trattamento con DIFOSFONAL, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

Il farmaco non ha effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

L'uso di alti dosaggi per via orale può dare origine a disturbi gastrointestinali.

La somministrazione di clodronato per via intramuscolare può indurre dolorabilità al sito di iniezione, anche in considerazione della durata della terapia.

In rare circostanze i bisfosfonati (incluso il clodronato) sono stati associati a disturbi visivi e oculari. Nel caso si verificano tali disturbi è necessario interrompere il trattamento e far riferimento ad un oftalmologo.

In pazienti in trattamento con regimi comprendenti i bisfosfonati somministrati principalmente per via endovenosa è stata riportata osteonecrosi della mandibola e/o mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (vedere anche par. 4.4). La maggior parte delle segnalazioni riguarda

pazienti oncologici, ma si sono verificati anche casi in pazienti trattati per osteoporosi.

La reazione più comunemente riportata è la diarrea, che usualmente è lieve ed è più frequente con i dosaggi più alti.

Queste reazioni avverse possono manifestarsi sia col trattamento orale sia con quello parenterale, sebbene possa differire la loro frequenza.

<b>Classificazione sistemica organica</b>	<b>Comune da <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Rara da <math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math></b>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipocalcemia asintomatica	Ipocalcemia sintomatica. Aumento del paratormone sierico associato con ridotto calcio sierico. Aumento della fosfatasi alcalina sierica *
Patologie gastrointestinali	Diarrea** Nausea** Vomito**	
Patologie epatobiliari	Aumento delle transaminasi, usualmente entro il range di normalità.	Aumento delle transaminasi due volte superiore al range di normalità, senza altre anomalie della funzionalità epatica.
Patologie della cute e dei tessuti sottocutanei		Reazioni d'ipersensibilità che si manifestano come reazioni cutanee

\* In pazienti con metastasi, possono anche essere dovute al coinvolgimento epatico o osseo.

\*\* Usualmente lievi

Viene usato il più appropriato termine MedDRA per descrivere una reazione, i suoi sinonimi e le condizioni correlate.

## **Esperienza post-marketing**

### *Patologie dell'occhio*

Durante l'esperienza post-marketing con clodronato sono stati riportati casi di uveite. Le seguenti reazioni sono state riportate con altri bisfosfonati: congiuntivite, episclerite e sclerite. La congiuntivite è stata riportata solo con clodronato in un paziente in trattamento concomitante con un altro bisfosfonato. Finora, episclerite e sclerite non sono stati riportati con clodronato (reazione avversa di classe dei bisfosfonati).

- *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Compromissione della funzione respiratoria nei pazienti con asma sensibile all'aspirina. Reazioni di ipersensibilità che si manifestano come disturbi respiratori.

- *Patologie renali ed urinarie*

Insufficienza renale (aumento della creatinina sierica e proteinuria), grave danno renale specialmente dopo rapida infusione endovenosa di alte dosi di clodronato (per le istruzioni sulla posologia vedi paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione "Pazienti con insufficienza renale"). Singoli casi di insufficienza renale, raramente con esito fatale, sono stati riportati specialmente con l'uso concomitante di FANS, più spesso diclofenac.

- *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Sono stati riportati isolati casi di osteonecrosi della mandibola, primariamente in pazienti che erano stati precedentemente trattati con amino-bisfosfonati come zoledronato e pamidronato (vedi anche paragrafo 4.4). In pazienti che assumono clodronato è stato riportato grave dolore osseo, articolare e/o muscolare. Tuttavia, tali segnalazioni sono state infrequenti e, negli studi randomizzati controllati con placebo, non appaiono differenze fra i pazienti trattati con placebo o con clodronato. L'esordio dei sintomi varia da giorni a diversi mesi dopo l'inizio della terapia con clodronato.

Durante l'esperienza post-marketing sono state riportate inoltre le seguenti reazioni:

- frequenza rara: fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati)

- frequenza molto rara: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).

*DIFOSFONAL 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%*

*DIFOSFONAL 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%*

Effetti indesiderati specifici della lidocaina

Gli effetti indesiderati che si verificano con la lidocaina sono generalmente dovuti o a reazioni di ipersensibilità o a concentrazioni ematiche eccessivamente elevate a causa di iniezione intravascolare accidentale e/o a dosaggio eccessivo. La conseguente tossicità sistemica può essere alla base di occasionali effetti eccitatori del sistema nervoso centrale e occasionali effetti depressivi cardiovascolari.

Vedere Avvertenze e precauzioni specifiche della lidocaina nel paragrafo 4.4

**Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

***La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).***

#### **4.9 Sovradosaggio**

- Sintomi

Sono stati riportati aumento della creatinina sierica e disfunzione renale con alte dosi di clodronato somministrato per via endovenosa. E' stato riportato un caso di uremia e danno al fegato dopo l'ingestione accidentale di 20.000 mg (50x400 mg) di clodronato.

- Trattamento

Il trattamento dell'overdose deve essere sintomatico. Deve essere assicurata un'adeguata idratazione, e devono essere monitorati la funzionalità renale e il calcio sierico.

Nonostante non vi siano esperienze di sovradosaggio con l'acido clodronico, è tuttavia teoricamente possibile che elevate quantità di prodotto possano indurre ipocalcemia. In tali evenienze il trattamento dovrà consistere nella correzione dell'ipocalcemia mediante supplemento alimentare adeguato o, in casi gravi, mediante somministrazione endovenosa di calcio.

Qualora dovessero verificarsi alterazioni della funzionalità renale per la formazione di aggregati di calcio, la terapia dovrà mirare al ripristino della funzionalità stessa.

Per gli effetti dovuti al sovradosaggio da lidocaina vedere *Avvertenze e precauzioni specifiche della lidocaina* nel paragrafo 4.4.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci che agiscono sulla struttura e mineralizzazione ossea. Codice ATC: M05BA02.

#### Acido clodronico

L'acido clodronico appartiene alla categoria dei difosfonati, farmaci in grado di inibire la formazione e la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite. Le indagini farmacologiche e cliniche hanno dimostrato il rimarchevole effetto inibitorio dell'acido clodronico sul riassorbimento osseo, conseguente alla inibizione dell'attività osteoclastica, in tutte le condizioni sperimentali e cliniche nelle quali questo risulti esageratamente aumentato. Tra queste condizioni vanno annoverate affezioni di tipo neoplastico quali le metastasi ossee e il mieloma multiplo, endocrinopatie quali l'iperparatiroidismo primario, nonché le osteopatie metaboliche quali l'osteopenia da immobilizzazione e, in particolar modo, l'osteoporosi post menopausale.

Di particolare rilievo è risultata inoltre l'efficacia dell'acido clodronico nel trattamento degli episodi di ipercalcemia.

Recenti ricerche hanno dimostrato l'efficacia del farmaco nel ridurre la morbilità scheletrica secondaria a neoplasie maligne, in particolare al carcinoma mammario.

Rilevante è infine l'effetto antalgico del farmaco nel trattamento del dolore secondario a metastasi ossee, effetto che si instaura fin dai primi giorni di trattamento per via endovenosa.

L'uso prolungato del farmaco non induce difetti di mineralizzazione ossea, come confermato da indagini bioptiche.

#### Lidocaina

Categoria farmacoterapeutica: Anestetici locali - ATC: N01BB02.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Acido clodronico

L'assorbimento dell'acido clodronico dopo somministrazione per via orale è molto basso, nell'uomo è dell'ordine del 2%. Il disodiodiclorometilendifosfonato viene rapidamente allontanato dall'organismo; il 90% della dose assorbita si ritrova nelle urine in forma non metabolizzata nelle prime 24 ore dopo la somministrazione.

### Lidocaina

La lidocaina raggiunge il picco mediamente entro 15-20 minuti dalla somministrazione; si distribuisce nei fluidi e nei tessuti dell'organismo e l'emivita è di circa 2 ore; viene metabolizzata a livello epatico ed è escreta in prevalenza per via renale, sia come tale che sotto forma di metabolita.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta del disodiodiclorometilendifosfonato è risultata essere notevolmente bassa. Ratto: DL<sub>50</sub> 1700 mg/kg/os; 430 mg/kg e.p.; 65 mg/kg e.v.

Tossicità cronica: per os nel ratto, fino a 200 mg/kg/die per oltre 6 mesi, nessun effetto tossico; per os nel cane, fino a 40 mg/Kg/die per oltre 6 mesi, nessun effetto tossico.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*DIFOSFONAL 400 mg capsule rigide*

sodio carbosimetilamido, amido di mais, talco, magnesio stearato - *Involucro*: gelatina, titanio diossido (E171), indigotina (E132).

*DIFOSFONAL 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%*

sodio bicarbonato, acqua per preparazioni iniettabili.

*DIFOSFONAL 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%*

sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili

*DIFOSFONAL 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione*

sodio bicarbonato, acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2 Incompatibilità

*DIFOSFONAL 400 mg capsule rigide*

Non pertinente.

*DIFOSFONAL 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%*

*DIFOSFONAL 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%*

*DIFOSFONAL 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione*

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare e concentrato per soluzione per infusione: incompatibili con soluzioni alcaline o soluzioni ossidanti e soluzioni contenenti cationi bivalenti (ad es.: soluzione di Ringer).

### **6.3 Periodo di validità**

*DIFOSFONAL 400 mg capsule rigide: 5 anni.*

*DIFOSFONAL 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%: 3 anni.*

*DIFOSFONAL 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%: 2 anni.*

*DIFOSFONAL 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione: 3 anni.*

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Capsule: Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Soluzione iniettabile e Concentrato per soluzione per infusione: non richiedono alcuna speciale condizione di conservazione

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

*DIFOSFONAL 400 mg capsule rigide:* blister alluminio PVC/PVDC da 10 capsule rigide.

*DIFOSFONAL 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%:* astuccio da 6 o 12 fiale in vetro neutro incolore.

*DIFOSFONAL 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%:* astuccio da 3 o 6 fiale in vetro neutro incolore.

*DIFOSFONAL 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione:* astuccio da 6 o 12 fiale in vetro neutro incolore.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SPA - Società Prodotti Antibiotici S.p.A. - Via Biella, 8 - 20143 Milano.

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DIFOSFONAL 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1% - 6 fiale 3,3 ml	AIC	n.
	026510077	
DIFOSFONAL 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1% - 12 fiale 3,3 ml	AIC	n.
	n.026510089	
DIFOSFONAL 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1% - 3 fiale 4 ml	AIC	n.
	026510091	
DIFOSFONAL 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1% - 6 fiale 4 ml	AIC	n.
	026510103	
DIFOSFONAL 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione - 6 fiale 10 ml	AIC	n.
	026510038	
DIFOSFONAL 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione - 12 fiale 10 ml	AIC	n.
	026510040	
DIFOSFONAL 400 mg capsule rigide - 10 capsule	AIC	n.

026510053

**9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco