

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

CLIMACLOD

Disodio clodronato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLIMACLOD 100mg/3.3ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare
CLIMACLOD 300mg/10ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CLIMACLOD 100mg/3.3ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Ogni fiala da 3,3 ml contiene:

Principio attivo

Disodio clodronato mg 100

CLIMACLOD 300mg/10ml soluzione per infusione

Ogni fiala da 10 ml contiene:

Principio attivo

Disodio clodronato mg 300

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

3. FORMA FARMACEUTICA

soluzione iniettabile per uso intramuscolare

soluzione per infusione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Osteolisi tumorali, Mieloma multiplo, Iperparatiroidismo primario.

Prevenzione e trattamento della osteoporosi post-menopausale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il 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

Si raccomanda di ridurre il dosaggio come segue:

Grado di insufficienza renale: Creatinine Clearance, ml/min	Riduzione del dosaggio, %
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. E' da notare che la dialisi peritoneale rimuove scarsamente il clodronato dalla circolazione.

4.2.1 Osteolisi tumorali, Mieloma multiplo e Iperparatiroidismo primario.

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

a) Fase di attacco:

200-300 mg/die in un'unica somministrazione per via endovenosa lenta 3-8 giorni in relazione all'andamento dei parametri clinici e di laboratorio (calcemia, idrossiprolinuria etc.).

b) Fase di mantenimento:

100 mg/die per via intramuscolare per 2-3 settimane.

Tali cicli possono essere ripetuti ad intervalli variabili a seconda della evoluzione della malattia.

La valutazione periodica dei parametri di riassorbimento osseo può utilmente indirizzare i cicli terapeutici.

4.2.2 Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopausale.

Una somministrazione da 300 mg per infusione ogni tre settimane o somministrazioni cicliche simili, per un totale di 1500 mg/ciclo.

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.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità individuale al principio attivo o agli eccipienti, o verso altri farmaci del gruppo dei bifosfonati.

Trattamenti concomitanti con altri bifosfonati.

4.4 Speciali Avvertenze e Precauzioni per l'uso

Il Clodronato deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale (vedi adattamenti posologici a "Dosaggio e metodo di somministrazione").

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 parenterale 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 fosforo 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 sezione 4.8).

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

Nella fase iniziale del trattamento per osteolisi tumorali, mieloma multiplo e iperparatiroidismo è consigliabile somministrare il prodotto in soluzione fisiologica o simili, per via endovenosa, mediante perfusione lenta (2-3 ore).

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 bifosfonati 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 bifosfonati orali. Prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati 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. 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 bifosfonati, 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 bifosfonati 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.

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. E' 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.

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.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione.

E' controindicato l'uso concomitante con altri bifosfonati.

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 amino glicosidi.

E' stato riportato che l'uso concomitante di estramustina fosfato con Clodronato aumenta la concentrazione sierica di estramustina fosfato fino al 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).

In caso di somministrazione endovenosa in pazienti ipercalcemici è necessario somministrare lentamente la soluzione per evitare la eventuale precipitazione di clodronato come sale calcico.

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 negli 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, negli esseri umani, se esso passa nel feto. Inoltre, non si conosce se negli esseri umani 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.

Climacloclod non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile non protette da un'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 Climacloclod, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Il farmaco non altera lo stato di vigilanza

4.8 Effetti indesiderati

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 (v. 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 con il trattamento orale sia con quello endovenoso, sebbene possa differire la loro frequenza.

Classificazione sistemica organica	Comune >- 1/100 a <1/10	Rara <- 1/10.000 a < 1/1.000	Molto rara <1/10.000
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.	
Patologie dell'orecchio e del labirinto***			osteonecrosi del canale uditivo esterno

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

** Usualmente lievi.

***reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).

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

Nel caso di somministrazione intramuscolare sono stati segnalati dolore e bruciore nel sito di iniezione.

Esperienza post-marketing

-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 serica e proteinuria), grave danno renale specialmente dopo rapida infusione endovenosa di alte dosi di Clodronato (per le istruzioni sulla posologia vedi sezione 4.2 sotto "Infusione endovenosa" capitolo "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 muscolo scheletrico 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 zolendronato e pamidronato (vedi anche sezione 4.4). In pazienti che assumono Climaclod 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 Climaclod. L'esordio dei sintomi varia da giorni a diversi mesi dopo l'inizio della terapia con Climaclod.

Durante l'esperienza post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni (frequenza rara):

Fratture femorali atipiche sub trocanteriche e diafisarie (reazione avversa della classe dei bisfosfonati).

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).

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”.

4.9 Sovradosaggio

-Sintomi

Sono stati riportati aumento della creatinina sierica e disfunzione renale con alte dosi di Clodronato somministrato per via endovenosa.

È 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 serico.

In caso di ipocalcemia, il trattamento dovrà consistere nella correzione della 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. Poiché il farmaco è eliminato prevalentemente per via renale, si consiglia cautela nel trattamento di pazienti con insufficienza renale. In tali casi l'uso del Climacloclod andrà effettuato solo dopo una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e monitorando frequentemente gli indici di funzionalità renale.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Il disodio clodronato appartiene alla categoria dei bisfosfonati, 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 del disodio clodronato 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 particolare modo, l'osteoporosi post menopausale. Di particolare rilievo è risultata inoltre l'efficacia del disodio clodronato nel trattamento degli episodi di ipercalcemia.

Recenti ricerche hanno dimostrato l'efficacia del farmaco nel ridurre la morbidità 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 del trattamento per via endovenosa.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento del CLIMACLOD dopo somministrazione per via orale è molto basso, nell'uomo è dell'ordine del 2%. Il disodio clodronato viene rapidamente eliminato dall'organismo: il 90% della dose assorbita si ritrova nelle urine nelle prime 24 ore dopo la somministrazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta del disodio clodronato è risultata essere notevolmente bassa

Tossicità acuta

-Ratto :1700 mg/kg/os, 430 mg/kg e.p., 65 mg/kg e.v..

Tossicità cronica per os

-per os nel ratto fino a 200 mg/kg/die per oltre sei mesi:nessun effetto tossico

-per os nel cane fino a 40 mg/kg/die per oltre sei mesi:nessun effetto tossico

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti:

Sodio bicarbonato; acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Fiale: incompatibile con soluzioni alcaline o soluzioni ossidanti.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale a prerottura da 5 ml e 10 ml in vetro neutro incolore.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mastelli S.r.l., via Bussana Vecchia 32 - 18038 Sanremo (IM)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

CLIMACLOD 100mg/3.3ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

12 fiale da 3.3ml. AIC 035002017

CLIMACLOD 100mg/3.3ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

6 fiale da 3.3 ml AIC 035002031

CLIMACLOD 300mg/10ml soluzione per infusione

6 fiale da 10ml AIC 035002029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

01/03/2002

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO