

**Clodronato Teva 100 mg/3,3 ml  
soluzione iniettabile**

acido clodronico

**CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA**

Farmaco che agisce sulla mineralizzazione ossea.

**INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

Osteolisi tumorale. Mieloma multiplo, iperparatiroidismo primario.  
Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.

**CONTROINDICAZIONI**

Ipersensibilità individuale accertata al principio attivo o agli eccipienti o verso altri farmaci del gruppo dei bifosfonati.  
Trattamenti concomitanti con altri bifosfonati.

**OPPORTUNE 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 sezione "EFFETTI INDESIDERATI").

Il clodronato deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale (vedi adattamenti posologici a "DOSE, MODO E TEMPO 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.

La somministrazione per via endovenosa deve essere effettuata mediante perfusione lenta (2-3 ore) in NaCl 0,9% o in soluzione glucosata al 5%.

## **INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED INTERAZIONI DI QUALSIASI ALTRO GENERE**

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).

Dal punto di vista chimico il contenuto delle fiale è incompatibile con soluzioni alcaline o soluzioni ossidanti.

## **AVVERTENZE SPECIALI**

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. 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 sviluppano 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.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente senza sodio.

TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI.

## **FERTILITA' GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO**

### **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 dell'uomo. Per l'uso di clodronato in gravidanza e durante l'allattamento, vedi le sezioni 4.6.2 e 4.6.3.

### **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 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. Clodronato Teva non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile non protette da una efficace terapia contraccettiva.

### **Allattamento**

Negli esseri umani 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 Clodronato Teva, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

### **EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE VEICOLI E DI USARE MACCHINARI**

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

### **DOSE, MODO E TEMPO 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.

#### *Osteolisi tumorale - Mieloma multiplo - Iperparatiroidismo primario*

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

#### *a) Fase di attacco*

200-300 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.).

#### *b) Fase di mantenimento*

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

Nella fase iniziale del trattamento oncologico e comunque nelle forme più gravi, è consigliabile somministrare il prodotto in NaCl 0,9% o in soluzione glucosata al 5%, per via endovenosa, mediante perfusione lenta (2-3 ore).

Pazienti con insufficienza renale

Si raccomanda di ridurre il dosaggio di clodronato come segue:

| Grado di insufficienza renale:<br>Creatinine Clearance,<br>ml/min | Riduzione del<br>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. È da notare che la dialisi peritoneale rimuove scarsamente il clodronato dalla circolazione.

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

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

per via intramuscolare 100 mg ogni 7-14 giorni o per infusione endovenosa 200 mg ogni 3-4 settimane, per 1 anno o più a seconda delle condizioni del paziente.

### **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 (50 x 400 mg) di clodronato. Elevate quantità di prodotto potrebbero inoltre indurre ipocalcemia.

- 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.

In caso di ipocalcemia il trattamento dovrà correggere l'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, a seguito di somministrazione intravenosa, la terapia dovrà mirare al ripristino della funzionalità stessa.

**Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Clodronato Teva, si rivolga al medico o al farmacista.**

## **EFFETTI INDESIDERATI**

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.

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.

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 endovenoso, sebbene possa differire la loro frequenza.

Agenzia Italiana

| <b>Classificazioni e sistemiche organiche</b>   | <b>Comune</b><br>≥ 1/100, < 1/10                                    | <b>Rara</b><br>≥ 1/10.000, < 1/1.000  |
|---|---|---|
| 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**<br>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 sezione "DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE" 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 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 sezione "AVVERTENZE SPECIALI"). 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.

Raramente può verificarsi una frattura insolita del femore in particolare in pazienti in trattamento da lungo tempo per l'osteoporosi. Contatti il medico se manifesta dolore, debolezza o malessere alla coscia, all'anca o all'inguine in quanto potrebbe essere un'indicazione precoce di una possibile frattura del femore.

*Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce i rischi di effetti indesiderati.*

*E' importante comunicare al medico la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato anche non descritto nel foglio illustrativo.*

## **SCADENZA E CONSERVAZIONE**

Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.

La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro e correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **COMPOSIZIONE**

### **Clodronato Teva 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile**

Ogni fiala da 3,3 ml contiene

*Principio attivo:*

Disodio clodronato tetraidrato mg 124,9 pari a disodio clodronato mg 100.

*Eccipienti:*

Sodio bicarbonato, acqua per preparazioni iniettabili.

## **FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile 6 fiale da 3,3 ml.

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

Teva Italia S.r.l. - Via Messina, 38 - 20154 Milano

## **PRODUTTORE**

I.B.N. Savio S.r.l. - Via E. Bazzano n. 14 - Ronco Scrivia (GE)

**Revisione del Foglio illustrativo da parte dell’Agenzia Italiana del Farmaco:**

Agenzia Italiana del Farmaco