

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLASTEON 400 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene

Principio attivo

Disodio clodronato (sale disodico dell'acido clodronico)

400 mg

Eccipienti con effetti noti: sodio

64,13 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

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**

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

Posologia

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

CLASTEON 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.).

Per maggiori informazioni relative a *CLASTEON 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione* vedere il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo.

b) Fase di mantenimento

CLASTEON 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina

100 mg/die per via intramuscolare per 2-3 settimane. Per maggiori informazioni relative a *CLASTEON 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina* vedere il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo.

o, in alternativa,

CLASTEON 400 mg capsule rigide

La dose raccomandata è di 4 capsule/die (1600 mg di sodio clodronato). Se necessario la dose può essere aumentata, ma non deve superare un massimo di 8 capsule/die (3200 mg di sodio clodronato). La dose giornaliera di 1600 mg deve essere assunta come dose singola. Quando vengono impiegati dosaggi più alti, la dose eccedente i 1600 mg deve essere assunta separatamente (come una seconda dose), come raccomandato di seguito. Le somministrazioni delle dosi devono avvenire lontane dai pasti.

La durata del trattamento, solitamente a lungo termine, è in funzione dell'evoluzione della malattia.

Si raccomanda la rivalutazione periodica dei parametri di riassorbimento osseo come guida per giudicare la necessità del proseguimento di terapia.

Modo di somministrazione

Le capsule di CLASTEON 400 mg devono essere ingerite intere. La prima delle due 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.

L'altra dose deve essere assunta 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

1 capsula/die x 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.

Terapia parenterale

CLASTEON 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina

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

CLASTEON 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina

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

Per maggiori informazioni relative a *CLASTEON 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina* e *CLASTEON 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina* vedere il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo.

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 anni o più d'uso.

Modo di somministrazione

Le capsule di CLASTEON 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.

Esclusivamente per il trattamento di osteolisi tumorali, mieloma multiplo e iperparatiroidismo primario, nel caso di più dosi al giorno, deve assumere l'altra dose tra i pasti, almeno due ore dopo o un'ora prima di mangiare, bere (se non acqua naturale) o prendere altri farmaci per via orale.

Popolazioni speciali

- Bambini

La sicurezza e l'efficacia del farmaco in pazienti pediatriche 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

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:

Livelli di insufficienza renale	Clearance creatinina, ml/min	Dose
Lieve	50-80 ml/min	1600 mg/die
Moderata	30-50 ml/min	1200 mg/die
Grave *	10-30 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.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo (acido clodronico) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Trattamenti concomitanti con altri bisfosfonati.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 (vedere anche paragrafo 4.8).

Il clodronato deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

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

Si deve quindi prestare cautela:

- in pazienti per 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.

Osteonecrosi della mandibola e/o mascella

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 principalmente per via endovenosa. 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. 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.

Osteonecrosi del canale uditivo

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. 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.

Avvertenze importanti su alcuni eccipienti

CLASTEON 400 mg capsule rigide contiene 64,13 mg di sodio per ogni capsula, equivalente al 3,2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. La dose massima giornaliera di questo medicinale (3200 mg/die) è equivalente al 25,6% dell'assunzione massima giornaliera di sodio raccomandata dall'OMS. CLASTEON 400 mg capsule rigide, se assunto a dosi maggiori di 2400 mg/die, ha un elevato contenuto di sodio.

Questo è da tenere particolarmente in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Altri bisfosfonati

E' controindicato l'uso concomitante con altri bisfosfonati.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

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

Aminoglicosidi

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

Estramustina

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%.

Cationi bivalenti

Il clodronato forma complessi con cationi bivalenti scarsamente solubili in acqua, che ne riducono l'assorbimento. Pertanto, il clodronato non deve essere assunto con cibi o farmaci contenenti cationi bivalenti (ad es.: integratori alimentari, antiacidi o preparati a base di ferro). L'assunzione dovrà essere effettuata a distanza di 2-3 ore.

4.6 Fertilità, gravidanza e 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.

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. CLASTEON non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile non protette da una efficace terapia contraccettiva.

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 CLASTEON, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

CLASTEON può causare disturbi della vista che possono influenzare la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere avvertiti di evitare la guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari se manifestano uno o più sintomi descritti ai paragrafi 4.4 e 4.8 che possono influenzare la loro capacità di guidare e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

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 con cancro 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 paragrafo 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.

Classificazione per sistemi e organi	Comune ≥ 1/10, < 1/10	Raro ≥ 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** 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 di 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'acido acetilsalicilico. 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 vedere paragrafo 4.2 sotto 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 gastrointestinali
Esofagite, gastriti, ulcere, ulcere gastrointestinali.
- 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 (vedere anche paragrafo 4.4). In pazienti che assumono CLASTEON 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 CLASTEON. L'esordio dei sintomi varia da giorni a diversi mesi dopo l'inizio della terapia con CLASTEON.

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

Raro: fratture femorali atipiche subtrocanteriche e diafisarie (reazione avversa della classe dei bisfosfonati).

Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1

Proprietà farmacodinamiche

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

L'acido clodronico 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 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 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 di 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 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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta del disodiodiclorometilendifosfonato è risultata essere notevolmente bassa. Ratto: DL₅₀ 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

Sodio amido glicolato (tipo A), amido di mais, talco, magnesio stearato.

Componenti dell'involucro

Gelatina, titanio biossido (E171), indigotina (E132).

6.2

Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 blister alluminio PVC/PVDC 10 capsule

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABIOGEN PHARMA S.p.A. - Via Meucci 36 – Loc. Ospedaletto - PISA.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CLASTEON 400 mg capsule rigide, 10 capsule

AIC n. 026372058

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Luglio 1987

Data del rinnovo più recente: Ottobre 2016

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLASTEON 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene

Principio attivo

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

Eccipienti con effetti noti: sodio 48,89 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.3 **Indicazioni terapeutiche**

Osteolisi tumorali. Mieloma multiplo. Iperparatiroidismo primario.

4.4 **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.

Posologia

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

a) Fase di attacco

CLASTEON 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

CLASTEON 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina

100 mg/die per via intramuscolare per 2-3 settimane. Per maggiori informazioni relative a *CLASTEON 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina* vedere il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo.

o, in alternativa,

CLASTEON 400 mg capsule rigide

4 capsule/die (1600 mg di sodio clodronato). Se necessario la dose può essere aumentata, ma non deve superare un massimo di 8 capsule/die (3200 mg di sodio clodronato). Per maggiori informazioni relative a *CLASTEON 400 mg capsule rigide* vedere il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo.

La durata del trattamento, solitamente a lungo termine, è in funzione dell'evoluzione della malattia. Si raccomanda la rivalutazione periodica dei parametri di riassorbimento osseo come guida per giudicare la necessità del proseguimento di terapia.

Popolazioni speciali

- Bambini

La sicurezza e l'efficacia del farmaco in pazienti pediatriche 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 di clodronato come segue:

Grado di insufficienza renale: Clearance creatinina, 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. È da notare che la dialisi peritoneale rimuove scarsamente il clodronato dalla circolazione.

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

Modo d'uso

CLASTEON 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione

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

Diluire prima della somministrazione. La somministrazione deve essere effettuata mediante infusione lenta (2-3 h) in soluzione fisiologica 0,9 % o glucosata al 5 %.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo (acido clodronico) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Trattamenti concomitanti con altri bisfosfonati.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 (vedere anche paragrafo 4.8).

Il clodronato deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

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

Osteonecrosi della mandibola e/o mascella

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 principalmente per via endovenosa. 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. 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.

Osteonecrosi del canale uditivo

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.

Avvertenze importanti su alcuni eccipienti

CLASTEON 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione contiene 48,89 mg di sodio per dose, equivalente al 2,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Altri bisfosfonati

E' controindicato l'uso concomitante con altri bisfosfonati.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

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

Aminoglicosidi

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

Estramustina

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%.

Cationi bivalenti

Il clodronato forma complessi con cationi bivalenti scarsamente solubili in acqua, che ne riducono l'assorbimento. Pertanto, il clodronato non deve essere somministrato endovena con soluzioni contenenti cationi bivalenti (ad es.: soluzione di Ringer).

4.7 Fertilità, gravidanza e 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.

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. CLASTEON non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile non protette da una efficace terapia contraccettiva.

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 CLASTEON, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

CLASTEON può causare disturbi della vista che possono influenzare la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere avvertiti di evitare la guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari se manifestano uno o più sintomi descritti ai paragrafi 4.4 e 4.8 che possono influenzare la loro capacità di guidare e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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 con cancro 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 paragrafo 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.

Classificazione per sistemi e organi	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Raro ≥ 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** 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 di 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 vedere paragrafo 4.2 sotto 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 (vedere anche paragrafo 4.4). In pazienti che assumono CLASTEON 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 CLASTEON. L'esordio dei sintomi varia da giorni a diversi mesi dopo l'inizio della terapia con CLASTEON.

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

Raro: fratture femorali atipiche subtrocanteriche e diafisarie (reazione avversa di classe dei bisfosfonati).

Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.10

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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.2

Proprietà farmacodinamiche

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

L'acido clodronico 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 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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta del disodiodiclorometilendifosfonato è risultata essere notevolmente bassa. Ratto: DL₅₀ 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

6.3 Elenco degli eccipienti

Sodio bicarbonato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.4 Incompatibilità

Concentrato per soluzione per infusione: incompatibile con soluzioni alcaline o soluzioni ossidanti.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.6 Natura e contenuto del contenitore

6-12 fiale 300 mg 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

ABIOTEN PHARMA S.p.A. - Via Meucci 36 – Loc. Ospedaletto - PISA.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CLASTEON 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione, 6 fiale	AIC n. 026372033
CLASTEON 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione, 12 fiale	AIC n. 026372045

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Luglio 1987

Data del rinnovo più recente: Ottobre 2016

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

3. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLASTEON 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina

CLASTEON 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CLASTEON 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina

Ogni fiala contiene

Principi attivi

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

Lidocaina cloridrato monoidrato 33 mg

CLASTEON 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina

Ogni fiala contiene

Principi attivi

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

Lidocaina cloridrato monoidrato 40 mg

Eccipienti con effetti noti: sodio 32,92 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.5 Indicazioni terapeutiche

Osteolisi tumorali. Mieloma multiplo. Iperparatiroidismo primario.

Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopausale.

4.6 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.

Posologia

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

CLASTEON 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.).

Per maggiori informazioni relative a *CLASTEON 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione* vedere il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo.

b) Fase di mantenimento

CLASTEON 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina
100 mg/die per via intramuscolare per 2-3 settimane

o, in alternativa,

CLASTEON 400 mg capsule rigide

4 capsule/die (1600 mg di sodio clodronato). Se necessario la dose può essere aumentata, ma non deve superare un massimo di 8 capsule/die (3200 mg di sodio clodronato). Per maggiori informazioni relative a *CLASTEON 400 mg capsule rigide* vedere il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo.

La durata del trattamento, solitamente a lungo termine, è in funzione dell'evoluzione della malattia.

Si raccomanda la rivalutazione periodica dei parametri di riassorbimento osseo come guida per giudicare la necessità del proseguimento di terapia.

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 parenterale

CLASTEON 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina

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

CLASTEON 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina

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

CLASTEON 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina può essere utilizzato nelle pazienti che non hanno mai iniziato un trattamento con clodronato.

In caso di passaggio dalla somministrazione di CLASTEON 100 mg + 33 mg a CLASTEON 200 mg + 40 mg, la somministrazione di una fiala di CLASTEON 200 mg + 40 mg 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 CLASTEON 200 mg + 40 mg ogni 28 giorni può essere utilizzata come schema posologico alternativo nelle pazienti già in trattamento con una fiala da 100 mg ogni due settimane.

Terapia orale

CLASTEON 400 mg capsule rigide, 1 capsula/die x 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.

Per maggiori informazioni relative a *CLASTEON 400 mg capsule rigide* vedere il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo.

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 anni o più d'uso.

Popolazioni speciali

- Bambini

La sicurezza e l'efficacia del farmaco in pazienti pediatriche 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

Il Clodronato è eliminato principalmente per via renale. Pertanto, esso deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza renale. Si raccomanda di ridurre il dosaggio di clodronato come segue:

Grado di insufficienza renale: Clearance creatinina, 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. È da notare che la dialisi peritoneale rimuove scarsamente il clodronato dalla circolazione.

Modo di somministrazione

CLASTEON 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina

CLASTEON 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina

Questi medicinali sono **di esclusivo 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 ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Trattamenti concomitanti con altri bisfosfonati.

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, ipovolemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 (vedere anche paragrafo 4.8).

Il clodronato deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

Osteonecrosi della mandibola e/o mascella

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 principalmente per via endovenosa. 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. 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.

Osteonecrosi del canale uditivo

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.

Avvertenze importanti su alcuni eccipienti:

CLASTEON 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina contiene 17,02 mg di sodio per dose. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

CLASTEON 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina contiene 32,92 mg di sodio per dose, equivalente al 1,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Avvertenze e precauzioni specifiche della lidocaina

Episodi involontari di somministrazione intravascolare o sovradosaggio possono far aumentare le concentrazioni ematiche della lidocaina con conseguente comparsa di sintomi tossici acuti a livello nervoso centrale e cardiovascolare. 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 o in seguito a chirurgia cardiaca: aumento del rischio di tossicità da lidocaina;
- blocco del sistema di conduzione cardiaca dovuto al fatto che gli anestetici locali possono inibire la conduzione atrio-ventricolare;
- 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;
- epilessia: i pazienti con disturbi cerebrali caratterizzati da crisi convulsive devono essere monitorati molto attentamente per la comparsa di sintomi a carico del sistema nervoso centrale. Anche basse dosi di lidocaina possono causare un aumento della reattività convulsiva;
- insufficienza renale;
- in pazienti con funzionalità respiratoria compromessa;
- miastenia grave;
- in pazienti con porfiria, la lidocaina ha dimostrato di essere porfirinogenica negli animali e non deve essere somministrata a pazienti con porfiria acuta, se non è strettamente indispensabile. Si deve procedere con estrema cautela in tutti i pazienti con porfiria.

La lidocaina per via intramuscolare può aumentare le concentrazioni di creatinina fosfochinasi che possono interferire con la diagnosi di infarto acuto del miocardio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Altri bisfosfonati

E' controindicato l'uso concomitante con altri bisfosfonati.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

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

Aminoglicosidi

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

Estramustina

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%.

Soluzioni contenenti cationi bivalenti

Il clodronato forma complessi con cationi bivalenti scarsamente solubili in acqua, che ne riducono l'assorbimento. Pertanto, il clodronato non deve essere somministrato endovena con soluzioni contenenti cationi bivalenti (ad es.: soluzione di Ringer).

Interazioni specifiche della lidocaina

Digitalici

La somministrazione di lidocaina in pazienti sotto trattamento con digitalici può aumentare il rischio di bradicardia e di disturbi della conduzione atrioventricolare.

Antiaritmici di classe I

La somministrazione simultanea di lidocaina e altri antiaritmici di classe I deve essere evitata per via del rischio della possibile comparsa di effetti avversi cardiaci gravi.

Altri antiaritmici

Qualora la lidocaina venga somministrata con altri medicinali antiaritmici come i bloccanti dei recettori beta o i bloccanti dei canali del calcio, l'effetto inibitorio sulla conduzione atrioventricolare e intraventricolare e sulla contrattilità può risultare aumentato.

Altri anestetici locali

La co-somministrazione di vari anestetici locali può comportare effetti additivi a livello cardiovascolare e sul sistema nervoso centrale.

Rilassanti muscolari

L'effetto dei rilassanti muscolari (per es. suxametonio) è prolungato dalla lidocaina.

Quinupristin / Dalfopristin

L'uso concomitante di quinupristin / dalfopristin deve essere evitato poiché l'uso di questo antibiotico con lidocaina può portare ad un aumento della concentrazione di lidocaina.

Interazioni farmacocinetiche

La lidocaina viene metabolizzata prevalentemente tramite gli isoenzimi CYP3A4 e CYP1A2 del citocromo P450 (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione concomitante con principi attivi che sono substrati, inibitori o induttori degli enzimi epatici, dell'isoenzima CYP3A4 e CYP1A2, può influenzare la farmacocinetica della lidocaina e, di conseguenza, anche il relativo effetto.

Inibitori di CYP3A4 e/o CYP1A2

La somministrazione concomitante di lidocaina con inibitori di CYP3A4 e/o CYP1A2 può aumentare le concentrazioni plasmatiche della lidocaina con successivo aumento della tossicità neurologica e cardiovascolare.

Amiodarone Cimetidina Fluvoxamina Beta-bloccanti (eccetto esmololo)

Aumento dei livelli plasmatici.

Altri inibitori noti di CYP3A4

Inibitori proteasici (per es. ritonavir), antibiotici macrolidi (per es. eritromicina), antifungini (per es. ketoconazolo, itraconazolo).

Altri inibitori noti di CYP1A2

Ciprofloxacina.

Induttori di CYP3A4 e/o CYP1A2

Principi attivi che inducono CYP3A4 e/o CYP1A2 come barbiturici (principalmente fenobarbital), carbamazepina, fenitoina, terapia ormonale sostitutiva orale o primidone, accelerano la clearance plasmatica della lidocaina, riducendone pertanto l'efficacia.

4.8 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

In studi su animali, il clodronato non causa danni fetali, ma grosse dosi riducono la fertilità maschile. Non sono disponibili dati clinici sui potenziali effetti del clodronato e della lidocaina sulla fertilità dell'uomo.

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. La lidocaina attraversa la placenta. Non ci sono prove che la lidocaina provochi disturbi nel processo riproduttivo, quale l'aumento dell'incidenza di malformazioni o abbia effetti diretti o indiretti sul feto. Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti tossici sul feto. In ogni caso CLASTEON non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile non protette da una efficace terapia contraccettiva.

Allattamento

Nell'uomo non è noto se il clodronato sia escreto nel latte materno. Non può essere escluso un rischio per il lattante. La lidocaina viene escreta nel latte materno in piccole quantità. Durante il trattamento con CLASTEON, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

CLASTEON può causare disturbi della vista che possono influenzare la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere avvertiti di evitare la guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari se manifestano uno o più sintomi descritti ai paragrafi 4.4 e 4.8 che possono influenzare la loro capacità di guidare e utilizzare macchinari.

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 con cancro 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 paragrafo 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.

Classificazione per sistemi e organi	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Raro ≥ 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** 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 di 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 vedere paragrafo 4.2 sotto 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 (vedere anche paragrafo 4.4). In pazienti che assumono CLASTEON 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 CLASTEON. L'esordio dei sintomi varia da giorni a diversi mesi dopo l'inizio della terapia con CLASTEON.

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

Raro: fratture femorali atipiche subtrocanteriche e diafisarie (reazione avversa della classe dei bisfosfonati).

Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).

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

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati della lidocaina cloridrato organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Disturbi del sistema immunitario

Reazione di tipo anafilattoide, broncospasmo, edema laringeo fino al collasso cardiorespiratorio da shock anafilattico.

Patologie del sistema nervoso

Manifestazioni di eccitazione o di depressione associate a vertigini, sonnolenza, turbe della visione, trisma, parestesia, tremori seguiti da modificazioni dello stato di coscienza, convulsioni, coma.

Disturbi psichiatrici

Ansia, disorientamento.

Patologie cardiache

Bradycardia, aritmie, depressione miocardica fino all'arresto cardiaco.

Patologie dell'occhio

Midriasi, visione offuscata, diplopia.

Patologie gastrointestinali

Nausea, vomito.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Dispnea, broncospasmo depressione respiratoria.

Patologie vascolari

Ipotensione, ipertensione, collasso circolatorio.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eruzioni cutanee di tipo vario, orticaria, prurito.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Tinnito, iperacusia.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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*” al paragrafo 4.4.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Proprietà farmacodinamiche

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

Acido clodronico

L'acido clodronico 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 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 biotiche.

Lidocaina

Categoria farmacoterapeutica: Anestetici locali - ATC: N01BB02.

La lidocaina è un anestetico locale di tipo ammidico. Il meccanismo di azione si basa su una diminuita permeabilità della membrana della fibra nervosa per gli ioni sodio. Come conseguenza, il tasso di depolarizzazione diminuisce e la soglia di eccitazione viene aumentata, con conseguente intorpidimento locale reversibile.

È utilizzata per ottenere anestesia locale mediante blocco nervoso in varie parti del corpo e nel controllo delle aritmie. Agisce inibendo i flussi ionici necessari per l'avvio e la conduzione degli impulsi, stabilizzando così la membrana neuronale. Oltre a bloccare la conduzione in assoni nervosi nel sistema nervoso periferico, la lidocaina ha importanti effetti sul sistema nervoso centrale e sul sistema cardiovascolare. Dopo l'assorbimento,

la lidocaina può causare stimolazione del SNC seguita da depressione e nel sistema cardiovascolare agisce principalmente sul miocardio, dove può provocare una diminuzione dell'eccitabilità elettrica, della velocità di conduzione e della forza di contrazione.

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

Acido clodronico

La tossicità acuta del disodiodiclorometilendifosfonato è risultata essere notevolmente bassa. Ratto: DL₅₀ 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.

Lidocaina

Tossicità sub-acuta nel ratto (4 settimane di trattamento): dosaggi: 5-15-40 mg/kg/die per via i.m. o al 2% senza nessun effetto tossico apprezzabile, tranne con il dosaggio più alto (40 mg/kg) di lidocaina per il quale si è osservato un precoce decadimento delle condizioni generali, comparsa di eccitazione e, occasionalmente, di convulsioni.

Tossicità cronica nel ratto (6 mesi): la somministrazione per via i.m. di lidocaina cloridrato al 2% al dosaggio di 5-10-20 mg/kg 1 volta al dì, 5 volte la settimana, è ben tollerata. Solo la dose più alta (20 mg/kg) provoca un aumento di peso delle surrenali associato ad un'iperplasia della corticale.

Tossicità nel cane (16 settimane): la somministrazione per via i.m. di lidocaina cloridrato al 2% a dosaggi di 5 e 10 mg/kg/die non ha evidenziato alcun effetto tossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.5

Elenco degli eccipienti

CLASTEON 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina
sodio bicarbonato, acqua per preparazioni iniettabili.

CLASTEON 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina
sodio bicarbonato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.6

Incompatibilità

CLASTEON 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina

CLASTEON 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare: incompatibile con soluzioni alcaline o soluzioni ossidanti.

6.3 Periodo di validità

CLASTEON 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina: 3 anni.

CLASTEON 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.7 Natura e contenuto del contenitore

CLASTEON 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina: 6-12 fiale 100 mg in vetro neutro incolore

CLASTEON 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina: 3-6 fiale 200 mg 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

ABIOTEN PHARMA S.p.A. - Via Meucci 36 – Loc. Ospedaletto - PISA.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CLASTEON 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina, 6 fiale	AIC n. 026372072
CLASTEON 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina, 12 fiale	AIC n. 026372084
CLASTEON 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina, 3 fiale	AIC n. 026372096
CLASTEON 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina , 6 fiale	AIC n. 026372108

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Luglio 1987

Data del rinnovo più recente: Ottobre 2016

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO