

## **Foglio illustrativo**

**ACIDO CLODRONICO Sandoz 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile**  
**ACIDO CLODRONICO Sandoz 300 mg/10 ml soluzione per infusione endovenosa**

### **Medicinale equivalente**

#### **CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA**

Farmaco che agisce sulla mineralizzazione ossea.

#### **INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

Osteolisi tumorale. Mieloma multiplo. Iperparatiroidismo primario. Prevenzione e trattamento della osteoporosi post-menopausale.

#### **CONTROINDICAZIONI**

Ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti. Trattamenti concomitanti con altri bisfosfonati.

#### **PRECAUZIONI PER L'USO**

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

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

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

Il clodronato deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale (vedi "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.

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 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 e durante il trattamento, questi pazienti devono evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mascella durante la terapia con 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.

Acido Clodronico Sandoz contiene sodio. Questo deve essere considerato nei pazienti sottoposti a dieta controllata di sodio.

Poiché il farmaco è eliminato prevalentemente per via renale, si consiglia cautela nel trattamento di pazienti con insufficienza renale, particolarmente quando il farmaco venga somministrato per via endovenosa. In tali

casi l'uso dell'acido clodronico andrà effettuato solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e monitorando frequentemente gli indici di funzionalità renale.

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).

#### 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.

#### INTERAZIONI

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica

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

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

Chiedere consiglio al medico prima di prendere qualsiasi medicinale.

##### **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.

ACIDO CLODRONICO SANDOZ 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 ACIDO CLODRONICO SANDOZ, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

## Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di 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 deve essere considerato orientativo e può quindi essere adattato alle 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 etc.).

b) Fase di mantenimento:

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

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

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

## 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.

- **Pazienti con insufficienza renale**

Si raccomanda di ridurre il dosaggio dell'infusione 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 che 300 mg di clodronato siano infusi prima dell'emodialisi, che la dose sia ridotta 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.

## SOVRADOSAGGIO

In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di Acido clodronico Sandoz avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

## 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. È 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.

#### Trattamento

Il trattamento dell'overdose deve essere sintomatico. Deve essere assicurata un'adeguata idratazione, e devono essere monitorati la funzionalità renale, funzionalità epatica e il calcio sierico. Qualora dovessero verificarsi alterazioni della funzionalità renale per la formazione di aggregati di calcio la terapia dovrà mirare al ripristino della funzionalità stessa.

**Se si ha qualsiasi dubbio sull'uso di Acido Clodronico Sandoz, rivolgersi al medico o al farmacista.**

#### EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Acido clodronico Sandoz può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

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 bifosfonati (incluso il clodronato) sono stati associati a disturbi visivi e oculari. Nel caso si verifichino tali disturbi è necessario interrompere il trattamento e far riferimento ad un oftalmologo. In pazienti con cancro in trattamento con regimi comprendenti i bifosfonati 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 Precauzioni per l'uso).

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.

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

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

\*\* Usualmente lievi

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

#### Esperienza post-marketing

- Patologie dell'occhio

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

- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche.

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

- Patologie renali ed urinarie

Insufficienza renale (aumento della creatinina sierica e proteinuria), grave danno renale specialmente dopo rapida infusione endovenosa di alte dosi di clodronato (per le istruzioni sulla posologia vedi paragrafo "Dose, modo e tempo di somministrazione", "Pazienti con insufficienza renale").

Singoli casi di insufficienza renale, raramente con esito fatale, sono stati riportati specialmente con l'uso concomitante di FANS, più spesso diclofenac.

- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Sono stati riportati isolati casi di osteonecrosi della mandibola, primariamente in pazienti che erano stati precedentemente trattati con amino-bisfosfonati come zoledronato e pamidronato (vedi anche paragrafo Precauzioni per l'uso). In pazienti che assumono Acido clodronico Sandoz 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 Acido clodronico Sandoz. L'esordio dei sintomi varia da giorni a diversi mesi dopo l'inizio della terapia con Acido clodronico Sandoz.

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.

#### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio rivolgersi al medico o al farmacista. Gli effetti indesiderati possono, inoltre, essere segnalati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili). La segnalazione degli effetti indesiderati contribuisce a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **SCADENZA E CONSERVAZIONE**

Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione. Il periodo di validità si intende per il prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: Non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata 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.

Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

## **COMPOSIZIONE**

ACIDO CLODRONICO Sandoz 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile

Ogni fiala da 3,3 ml contiene:

Principio attivo:

Acido clodronico (sale disodico) tetraidrato 125 mg pari a acido clodronico (sale disodico) anidro 100 mg.

Eccipienti: sodio bicarbonato; acqua per preparazioni iniettabili.

ACIDO CLODRONICO Sandoz 300 mg/10 ml soluzione per infusione endovenosa

Ogni fiala da 10 ml contiene:

Principio attivo:

Acido clodronico (sale disodico) tetraidrato 375 mg pari a acido clodronico (sale disodico) anidro 300 mg.

Eccipienti: sodio bicarbonato, acqua per preparazioni iniettabili.

## **FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile, 6 o 12 fiale da 100 mg/3,3 ml per uso intramuscolare o endovenoso.

Soluzione per infusione endovenosa, 6 fiale da 300 mg/10 ml.

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

Sandoz Spa – Largo U.Boccioni, 1 – 21040 Origgio (Va)

## **PRODUTTORE**

ACS Dobfar Info SA – Campascio - Svizzera

FAMAR A.V.E. – Ag. Dimitriou Str. 63 – 17456 Alimos Attiki - Grecia *(solo per 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile)*

**Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:**