

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ogni fiala contiene:

- Principio attivo:

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

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

Ogni fiala contiene:

- Principio attivo:

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

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare ed endovenosa 6 o 12 fiale da 100 mg.

Soluzione per infusione endovenosa, 6 fiale da 300 mg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Osteolisi tumorale. Mieloma multiplo, iperparatiroidismo primario. Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi postmenopausale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

- Bambini

La sicurezza e l'efficacia del farmaco in pazienti 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.

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.

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

- Pazienti con insufficienza renale

Si raccomanda di ridurre il dosaggio dell'infusione di clodronato come segue:

<u>Grado di insufficienza renale:</u> <u>clearance della creatinina,</u> <u>ml/min</u>	<u>Riduzione del dosaggio,</u> <u>%</u>
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.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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 (vedi "Posologia e modo di somministrazione").

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

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 i bifosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola e/o mascella.

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

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.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

E' controindicato l'uso concomitante con altri bisfosfonati.

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

4.6.1 Fertilità

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

Non sono disponibili dati clinici sull'effetto del clodronato sulla fertilità dell'uomo. Per l'uso di clodronato in gravidanza e durante l'allattamento, vedere i paragrafi 4.6.2 e 4.6.3.

4.6.2 Gravidanza

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

4.6.3 Allattamento

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

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

Il farmaco non ha effetti sulla capacità di guidare e di usare 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 bifosfonati (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 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 par. 4.4).

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 $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Rara Da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
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 d'ipersensibilità che si manifestano come reazioni cutanee

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

** Usualmente lievi

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

Esperienza post-marketing

- Patologie dell'occhio

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

- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

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

- Patologie renali ed urinarie

Insufficienza renale (aumento della creatinina sierica e proteinuria), grave danno renale specialmente dopo rapida infusione endovenosa di alte dosi di clodronato (per le istruzioni sulla posologia vedi paragrafo 4.2 "Pazienti con insufficienza renale").

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

- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Sono stati riportati isolati casi di osteonecrosi della mandibola, primariamente in pazienti che erano stati precedentemente trattati con amino-bisfosfonati come zoledronato e pamidronato (vedi anche paragrafo 4.4). In pazienti che assumono 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.

Durante l'esperienza post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni (frequenza rara): fratture atipiche subtrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa della classe dei bisfosfonati).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

- Sintomi

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

L'acido clodronico appartiene alla categoria dei difosfonati, farmaci in grado di inibire la formazione e la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite.

Le indagini farmacologiche e cliniche hanno dimostrato il rimarchevole effetto inibitorio dell'acido clodronico sul riassorbimento osseo, inibendo l'attività osteoclastica in tutte le condizioni sperimentali e cliniche nelle quali questa risulti esageratamente aumentata. Tra queste condizioni vanno annoverate affezioni di tipo neoplastico quali le metastasi ossee e il mieloma multiplo, endocrinopatie, quali l'iperparatiroidismo primario, nonché le osteopatie metaboliche quali l'osteopenia da immobilizzazione e, in particolare modo, l'osteoporosi postmenopausale. Di particolare rilievo è risultata inoltre l'efficacia del acido clodronico nel trattamento delle crisi ipercalcemiche. Recenti ricerche hanno dimostrato l'efficacia del farmaco nel ridurre la morbilità scheletrica secondaria a neoplasie maligne, in particolare nel 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 biottiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il disodiodiclorometilendifosfonato viene rapidamente allontanato dall'organismo attraverso le urine.

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 bicarbonato, acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Incompatibile con soluzioni alcaline o soluzioni ossidanti. L'acido clodronico forma complessi con ioni bivalenti e pertanto non deve essere miscelato con soluzioni contenenti calcio (es. soluzione di Ringer).

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna in particolare

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente 6 fiale da 100 mg/3,3 ml di vetro neutro incolore

Astuccio contenente 12 fiale da 100 mg/3,3 ml di vetro neutro incolore

Astuccio contenente 6 fiale da 300 mg/10 ml di vetro neutro incolore

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A. – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezione da 12 fiale da 100 mg/3,3 ml AIC n° 035030 016

Confezione da 6 fiale da 300 mg/10 ml AIC n° 035030 028

Confezione da 6 fiale da 100 mg/3,3 ml AIC n° 035030 030

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06 Febbraio 2002/06 Febbraio 2007

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO