

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene:

Principio attivo:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare ed endovenoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

Osteolisi tumorale. Mieloma multiplo, iperparatiroidismo primario.

Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopausale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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.

- 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.

Osteolisi tumorale. 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

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 diluito 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

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

La supplementazione di calcio e vitamina D deve essere considerata in caso di apporto dietetico inadeguato.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo (acido clodronico) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Trattamenti concomitanti con altri bifosfonati.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

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

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

Si deve quindi prestare cautela:

- in pazienti con 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.

L'osteonecrosi della mandibola e/o mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (osteomielite inclusa), è stata riportata in pazienti con cancro in trattamento con regimi comprendenti i bifosfonati somministrati sia per via endovenosa che per via orale. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola e/o mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bifosfonati orali.

Prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (come cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive e, 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.

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:

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

È 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.

È 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

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 degli esseri umani. Per l'uso di clodronato in gravidanza e durante l'allattamento, vedere le sezioni "Gravidanza" e "Allattamento".

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 EG 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 EG, 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 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 (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 sistemica organica	Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Raro 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 del tessuto sottocutaneo		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 bifosfonati: 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 funzionalità 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 "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-bifosfonati come zoledronato e pamidronato (vedere anche paragrafo 4.4). In pazienti che assumono clodronato è stato riportato grave dolore osseo, articolare e/o muscolare. Tuttavia, tali segnalazioni sono state infrequenti e, negli studi randomizzati controllati con placebo, non appaiono differenze fra i pazienti trattati con placebo o con clodronato.

L'esordio dei sintomi varia da giorni a diversi mesi dopo l'inizio della terapia con clodronato.

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

frequenza rara: Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bifosfonati).

Frequenza molto rara: 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 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.

È stato riportato un caso di uremia e danno al fegato dopo l'ingestione accidentale di 20.000 mg (50x400 mg) di clodronato.

- **Trattamento**

Il trattamento dell'overdose deve essere sintomatico. Deve essere assicurata un'adeguata idratazione e devono essere monitorati la funzionalità renale e il calcio 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 bifosfonati, 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 postmenopausale.

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 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 E soluzioni contenenti cationi bivalenti (es. soluzione di Ringer).

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile, astuccio contenente 6 fiale di vetro neutro incolore.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ACIDO CLODRONICO EG 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile: AIC 035014012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

7 Dicembre 2001 / 10 Dicembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco