

Foglio illustrativo

CLODRONATO ABC 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile
CLODRONATO ABC 300 mg/10 ml soluzione per infusione endovenosa
DISODIO CLODRONATO
Medicinale equivalente

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Farmaco che agisce sulla mineralizzazione ossea.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

- Uso endovenoso o intramuscolare
- Osteolisi tumorale.
Mieloma multiplo.
Iperparatiroidismo primario.
Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopausale.

CONTROINDICAZIONI

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

PRECAUZIONI PER L'USO

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

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 parenterale 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.

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

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 "Effetti indesiderati").

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

INTERAZIONI

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

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).

AVVERTENZE SPECIALI

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 del clodronato andrà effettuato solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e monitorando frequentemente gli indici di funzionalità renale.

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 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 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.

Durante il trattamento, questi pazienti devono, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato 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.

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, vedi i paragrafi "Gravidanza" e Allattamento"

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

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

Negli esseri umani non è noto se il clodronato sia escreto nel latte materno. Non può essere escluso un rischio per il lattante. Pertanto, durante il trattamento con Clodronato ABC, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

CAPACITÀ DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI

Il farmaco non altera lo stato di vigilanza, pertanto non ha effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

Osteolisi tumorale - Mieloma multiplo - Iperparatiroidismo primario

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

a) Fase di attacco:

200 - 300 mg/die in unica somministrazione per via endovenosa lenta per 3-8 giorni in relazione all'andamento dei parametri clinici e di laboratorio (calcemia, idrossiprolinuria, ecc.)

b) Fase di mantenimento:

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

Tali cicli possono essere ripetuti ad intervalli variabili a seconda dell'evoluzione della malattia. La valutazione periodica dei parametri di riassorbimento osseo può utilmente indirizzare i cicli terapeutici.

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.

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.

Infusione endovenosa per terapie a breve termine

Durante il trattamento endovenoso con Acido clodronico sale sodico deve essere assicurata un'adeguata idratazione.

- Pazienti con insufficienza renale

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

Grado di insufficienza renale: Creatinina ml/min	Clearance, %	Riduzione del dosaggio, %
50-80		25
12-50		25-50
<12		50

Si raccomanda di somministrare clodronato prima dell'emodialisi e 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.

SOVRADOSAGGIO

Nonostante non vi siano esperienze di sovradosaggio, 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.

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

- Sintomi

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

- 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.

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 in trattamento con regimi comprendenti i bisfosfonati somministrati principalmente per via endovenosa è stata riportata osteonecrosi della mandibola e/o mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (v. anche Avvertenze speciali). La maggior parte delle segnalazioni riguarda pazienti oncologici, ma si sono verificati anche casi in pazienti trattati per osteoporosi.

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.

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 ≥ 1/100 to < 1/10	Rara ≥ 1/10.000 to < 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
Patologie del tessuto osseo		Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore

* 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 respiratorie, toraciche e mediastiniche.

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

- Patologie renali ed urinarie

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

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

- **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

Sono stati riportati isolati casi di osteonecrosi della mandibola, primariamente in pazienti che erano stati precedentemente trattati con amino-bisfosfonati come zoledronato e pamidronato (vedi anche sezione 4.4). In pazienti che assumono acido clodronico sale sodico 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 sale sodico. L’esordio dei sintomi varia da giorni a diversi mesi dopo l’inizio della terapia con acido clodronico sale sodico.

Raramente può verificarsi una frattura insolita del femore in particolare in pazienti in trattamento da lungo tempo per l’osteoporosi. Contattare 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.

- **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 bifosfonato. Finora, episclerite e sclerite non sono stati riportati con clodronato (reazione avversa di classe dei bifosfonati).

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

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

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.

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

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

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

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

COMPOSIZIONE

CLODRONATO ABC 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile

Ogni fiala da 3,3 ml contiene

Principio attivo

Disodio clodronato tetraidrato mg 125 pari a disodio clodronato mg 100

Eccipienti

sodio bicarbonato, acqua per preparazioni iniettabili

CLODRONATO ABC 300 mg/10 ml soluzione per infusione endovenosa

Ogni fiala da 10 ml contiene

Principio attivo

Disodio clodronato tetraidrato mg 375 pari a disodio clodronato mg 300

Eccipienti

sodio bicarbonato, acqua per preparazioni iniettabili

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, 6–12 fiale da 100 mg/3,3 ml

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

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABC Farmaceutici S.p.A

Corso Vittorio Emanuele II 72

Torino

PRODUTTORE

Lab. It. Biochim. Farm.co LISAPHARMA S.p.A.

Via Licinio, 11 – 22036 ERBA (CO)

REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO