

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clodronato ABC 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile

Clodronato ABC 300 mg/10 ml soluzione per infusione endovenosa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Clodronato ABC 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile

Ogni fiala contiene:

Principio attivo

Disodio clodronato tetraidrato 125 mg pari a disodio clodronato 100 mg

Eccipienti con effetti noti: 16,37 mg di sodio

Clodronato ABC 300 mg/10 ml soluzione per infusione endovenosa

Ogni fiala contiene:

Principio attivo

Disodio clodronato tetraidrato 375 mg pari a disodio clodronato 300 mg

Eccipienti con effetti noti: 49,14 mg di sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione per infusione endovenosa

4. INFORMAZIONI CLINICHE

1.1. Indicazioni terapeutiche

Osteolisi tumorali.

Mieloma multiplo.

Iperparatiroidismo primario.

Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopausale.

1.2. 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 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 tumorali - 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

CLODRONATO ABC 300 mg/10 ml soluzione per infusione endovenosa

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.

Pazienti con insufficienza renale

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

Grado di insufficienza renale: clearance della 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.

b) Fase di mantenimento

CLODRONATO ABC 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile 100 mg/die per via intramuscolare per 2-3 settimane.

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

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

Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopausale

La posologia in funzione del quadro clinico e dei valori mineralometrici può variare, come di seguito riportato:

Clodronato ABC 100 mg / 3,3 ml soluzione iniettabile

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: Creatinina Clearance, ml/min	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.

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.

Clodronato ABC 300 mg / 10 ml soluzione per infusione endovenosa

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

Diluire prima della somministrazione.

Clodronato ABC 100 mg / 3,3 ml soluzione iniettabile

Questo medicinale è per uso intramuscolare o endovenoso.

Nel caso di uso intramuscolare per evitare una iniezione intravascolare accidentale si raccomanda di aspirare prima di iniettare il medicinale.

Evitare di massaggiare la sede di iniezione.

1.3. Controindicazioni

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

Trattamenti concomitanti con altri bifosfonati.

1.4. Speciali avvertenze e 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 (vedere anche paragrafo 4.8).

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

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bifosfonati, 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 infezioni o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattati con bifosfonati 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:

Clodronato ABC 100 mg / 3,3 ml soluzione iniettabile contiene sodio

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

Clodronato ABC 300 mg / 10 ml soluzione per infusione endovenosa contiene sodio

Questo medicinale contiene 49,14 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per fiala, equivalente a 2,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

1.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di 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, che ne riducono l'assorbimento. Pertanto, il clodronato non deve essere somministrato endovena con soluzioni contenenti cationi bivalenti (ad es.: soluzione di Ringer).

1.6. 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.

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 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.

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 Clodronato ABC, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

1.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Clodronato ABC non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

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.

1.8. 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 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 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	Rara ≥ 1/10.000, < 1/1.000
Disturbi del metabolismo 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 della 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 di 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 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)

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 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 (vedi anche sezione 4.4). In pazienti che assumono Clodronato ABC 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 ABC. L'esordio dei sintomi varia da giorni a diversi mesi dopo l'inizio della terapia con Clodronato ABC.

Durante l'esperienza post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni (frequenza rara):

Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati).
Molto Raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazioni avversa per la classe dei bifosfonati).

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/rischi 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>.

1.9. 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, 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, a seguito di somministrazione intravenosa, la terapia dovrà mirare al ripristino della funzionalità stessa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

1.10. Proprietà farmacodinamiche

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

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 del disodio clodronato 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 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 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 biotiche.

1.11. Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento dell'acido clodronico dopo somministrazione per via orale è molto basso, nell'uomo è dell'ordine del 2%. Il disodioclorometilendifosfonato 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.

1.12. Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta del disodioclorometilendifosfonato 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

1.13. Elenco degli eccipienti

Sodio bicarbonato, acqua per preparazioni iniettabili.

1.14. Incompatibilità

Incompatibile con soluzioni alcaline o soluzioni ossidanti.

Il clodronato forma complessi con ioni bivalenti e pertanto non deve essere miscelato con soluzioni contenenti calcio (es. soluzioni di Ringer).

1.15. Periodo di validità

2 anni

1.16. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

1.17. 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

1.18. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABC Farmaceutici S.p.A

Corso Vittorio Emanuele II 72, 10121 Torino

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

035129016 - 100 mg/3,3 ml Soluzione iniettabile, 6 fiale da 3,3 ml

035129028 - 100 mg/3,3 ml Soluzione iniettabile, 12 fiale da 3,3 ml

035129030 - 300 mg/10 ml Soluzione per infusione endovenosa, 6 fiale

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

14 Novembre 2001

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO