

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OSTEONORM 100 mg/ 3,3 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

OSTEONORM 100 mg/ 3,3 ml soluzione iniettabile

Ogni fiala contiene:

Principio attivo: disodio clodronato tetraidrato mg 124,9
(pari a disodio clodronato 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 tumorali. 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.

- **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 tumorali/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 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.

Durata

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.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti.

Trattamenti concomitanti con altri bisfosfonati.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'uso

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.

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 par. 4.8).

Il clodronato deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale (vedi adattamenti posologici al par. "Posologia e modo di somministrazione").

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).

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 parentelare 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 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.

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.

OSTEONORM 100 mg/ 3,3 ml soluzione iniettabile contiene 16,4 mg di sodio per dose. Questo deve essere tenuto in considerazione nei pazienti sottoposti a dieta controllata di sodio.

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 prodotti 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 di 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 degli esseri umani. Per l'uso di clodronato in gravidanza e durante l'allattamento, vedi i paragrafi 4.6.2 e 4.6.3.

4.6.2 Gravidanza

Sebbene negli animali il clodronato passi attraverso la barriera placentare, non è noto, negli esseri umani, 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. Osteonorm non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile non protette da una efficace terapia contraccettiva.

4.6.3 Allattamento

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 Osteonorm, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Il farmaco non ha effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nei pazienti trattati con bifosfonati è stata segnalata osteonecrosi della mandibola e/o mascella. La maggior parte delle segnalazioni riguarda pazienti oncologici, ma si sono verificati anche casi in pazienti trattati per osteoporosi. L'osteonecrosi della mandibola e/o mascella è generalmente associata con estrazione dentaria e/o infezione locale (inclusa l'osteomielite). Sono considerati fattori di rischio anche diagnosi di tumore, chemioterapia, radioterapia, terapia con corticosteroidi e scarsa igiene orale (vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

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.

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 $< 1/10$	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 di ipersensibilità che si manifestano come reazioni cutanee

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

** Usualmente lievi

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 somministrazione parenterale di alte dosi di clodronato (per le istruzioni sulla posologia vedi par 4.2 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 disodio 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 disodio clodronato. L'esordio dei sintomi varia da giorni a diversi mesi dopo l'inizio della terapia con disodio clodronato.

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

Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).

- 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).

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 parenterale.

E' 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Il disodio clodronato 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 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 del disodio clodronato nel trattamento delle crisi ipercalcemiche.

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 bioptiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta del disodio diclorometilenbisfosfonato 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.

Il clodronato forma complessi con ioni bivalenti e pertanto non deve essere miscelato con soluzioni contenenti calcio (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

Fiale di vetro neutro incolore tipo I da 100 mg/3,3 ml, alloggiato in un cassetto preformato in polistirolo, a sua volta racchiuso, unitamente al foglietto illustrativo, in astuccio di cartone litografato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SAVIO PHARMA ITALIA S.R.L

Via del Mare 36

00071 Pomezia

Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile. Confezione da 6 fiale – AIC n. 034293011

100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile. Confezione da 12 fiale – AIC n. 034293023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO