

CLODEOSTEN 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile

Disodio clodronato
Medicinale equivalente

COMPOSIZIONE

CLODEOSTEN 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.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, 6 fiale da 100 mg/3,3 ml per uso intramuscolare o endovenoso

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Farmaco che agisce sulla struttura e mineralizzazione ossee-bisfosfonato.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LANOVA FARMACEUTICI S.r.l., Via Conca D'Oro, 212 – 00141 Roma

PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE

Lab. It. Biochimico Farmaceutico LISAPHARMA S.p.A. - Via Licinio, 11 - 22036 Erba (CO).

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Osteolisi tumorali. 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

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 "Effetti indesiderati").

Poiché il farmaco è eliminato prevalentemente per via renale, il clodronato deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo "Dose, modo e tempo di somministrazione"). 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.

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

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 bisfosfonati 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 bisfosfonati orali.

Prima di iniziare il trattamento con i bisfosfonati 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 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.

Clodosten contiene sodio e pertanto 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. 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.

INTERAZIONI

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

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).

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.

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%.

AVVERTENZE SPECIALI

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 dell'uomo. Per l'uso di clodronato in gravidanza e durante l'allattamento, vedere i paragrafi "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. CLODEOSTEN 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 CLODEOSTEN, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Il farmaco 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 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.

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 dell'infusione di clodronato come segue:

Grado di insufficienza renale: Creatinine Clearance, 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.

EFFETTI INDESIDERATI

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, < 1/10	Raro ≥ 1/10.000, < 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

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 un 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 di 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 vedere paragrafo "Dose, modo e tempo 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 (vedere anche paragrafo "Precauzioni per l'uso"). In pazienti che assumono CLODEOSTEN 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 CLODEOSTEN. L'esordio dei sintomi varia da giorni a diversi mesi dopo l'inizio della terapia con CLODEOSTEN.

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.

Molto raro:

- Si rivolga al medico in caso di dolore all'orecchio, secrezioni dall'orecchio e/o infezione dell'orecchio. Questi episodi potrebbero essere segni di danno osseo all'orecchio.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili". Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

SOVRADOSAGGIO

• Sintomi

Sono stati riportati aumento della creatinina sierica e disfunzione renale con alte dosi di clodronato somministrato per via endovenosa. 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. È stato riportato un caso di uremia e danno al fegato dopo l'ingestione accidentale di 20.000mg (50x400mg) 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.

Qualora dovessero verificarsi alterazioni della funzionalità renale per la formazione di aggregati di calcio, la terapia dovrà mirare al ripristino della funzionalità stessa.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Scadenza: Vedi la data di scadenza indicata sulla confezione.

Il periodo di validità si intende per il prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

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

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco: