OSTEOSTAB 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile
OSTEOSTAB 300 mg/10 ml soluzione per infusione endovenosa
DISODIO CLODRONATO

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
Farmaco che agisce sulla mineralizzazione ossea.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE
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

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 e, durante il trattamento questi pazienti devono evitare procedure dentarie invasive.

Nei pazienti che sviluppano 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.

Questo medicinale contiene meno di 23 mg di sodio per dose.

INTERAZIONI
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%.

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).

AVVERTENZE SPECIALI

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 "Effetti indesiderati").

Il clodronato deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale (vedi adattamenti posologici al paragrafo "Dose, modo e tempo 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.

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
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. Osteostab non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile non protette da una efficace terapia contraccettiva.

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 Osteostab, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

CAPACITÀ DI GUIDARE AUTOVEICOLI E USARE MACCHINARI
Il prodotto non ha effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA 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 etc.).
b) Fase di mantenimento:
   100 mg/die per via intramuscolare per 2-3 settimane.

Tali cicli possono essere ripetuti ad intervalli variabili a seconda della 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 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- 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. É da notare che la dialisi peritoneale rimuove scarsamente il clodronato dalla circolazione.

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.

EFFETTI INDESIDERATI

La reazione più comunemente riportata è la diarrea, che usualmente è lieve ed è più frequente con i dosaggi più alti.

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 par. 4.4).

La maggior parte delle segnalazioni riguarda pazienti oncologici, ma si sono verificati anche casi in pazienti trattati per osteoporosi.

In rare circostanze i bisfosfonati (incluso il clodronato) sono stati associati a disturbi visivi e oculari. Nel caso si verifichino tali disturbi è necessario interrompere il trattamento e far riferimento ad un oftalmologo.

Le seguenti reazioni avverse possono manifestarsi sia con il trattamento orale sia con quello endovenoso, sebbene possa differire la loro frequenza:

Effetti indesiderati comuni (con una frequenza maggiore o uguale a 1 paziente su 100 e minore a 1 paziente su 10):

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
diminuzione del contenuto di calcio nel sangue senza sintomi (ipocalcemia asintomatica)

Patologie gastrointestinali
- diarrea (usualmente lieve)
- nausea (usualmente lieve)
- vomito (usualmente lieve)

Patologie epatobiliari
- aumento delle transaminasi usualmente entro il range di normalità

Effetti indesiderati rari (con una frequenza maggiore o uguale a 1 paziente su 10.000 e minore a 1 paziente su 1.000):

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- diminuzione del contenuto di calcio nel sangue con sintomi (ipocalcemia sintomatica).
- aumento del paratormone sierico associato con ridotto calcio sierico.
- aumento della fosfatasi alcalina sierica (in pazienti con metastasi possono anche essere dovute al coinvolgimento epatico o osseo)

Patologie epatobiliari
- 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

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 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).

- 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 paragrafo "Dose, modo e tempo di somministrazione" 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. In pazienti che assumono bisfosfonati 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 bisfosfonati. L'esordio dei sintomi varia da giorni a diversi mesi dopo l'inizio della terapia con bisfosfonati.

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, secrezione dall'orecchio e/o infezione dell'orecchio. Questi episodi potrebbero essere i sintomi di danno osseo all'orecchio.

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

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 DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI.

COMPOSIZIONE

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

OSTEOSTAB 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

OSTEOSTAB 300 mg/10 ml 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, 12 fiale da 100 mg/3,3 ml per uso intramuscolare o endovenoso.
Soluzione per infusione endovenosa, 6 fiale da 300 mg/10 ml.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Rottapharm S.p.A. – Galleria Unione, 5 – 20122 Milano

PRODUTTORE
ROTTAPHARM S.p.A.
Via Valosa di Sopra, 9
20900 Monza (MB)

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).