

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE_

CLODY 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene

Principio attivo:

disodio clodronato (sale disodico dell'acido clodronico) tetraidrato 374,7 mg

pari a disodio clodronato anidro 300 mg

Eccipiente con effetti noti: sodio 48,89 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Osteolisi tumorali. Mieloma multiplo. Iperparatiroidismo primario.

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 pediatrici al di sotto dei 18 anni 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 state riportate reazioni avverse specifiche per questo gruppo di età.

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

Nella fase di attacco si utilizza CLODY 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione: 1 fiala al giorno in unica somministrazione per via endovenosa lenta per 3-8 giorni in relazione all'andamento dei parametri clinici e di laboratorio (calcemia, idrossiprolinuria, ecc.).

Nella fase di mantenimento è consigliato CLODY 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1% (1 fiala al giorno per 2-3 settimane).

La durata del trattamento è in funzione dell'evoluzione della malattia. Si raccomanda la rivalutazione periodica dei parametri di riassorbimento osseo come guida per giudicare la necessità del proseguimento di terapia.

CLODY 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione è di **esclusivo uso endovenoso**.

Per maggiori dettagli concernenti la preparazione della soluzione, vedere paragrafo 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione".

- Pazienti con insufficienza renale

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

T Trattamenti concomitanti con altri bisfosfonati.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il clodronato deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale (vedere par. 4.2).

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 par. 4.8).

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 bisfosfonati 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 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, se possibile, 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.

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.

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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene 48,89 mg di sodio per dose, equivalente al 2,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

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

4.6 Fertilità, 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. Clody 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 Clody, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

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.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Clody può causare disturbi della vista che possono influenzare la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

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 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 verificano tali disturbi è necessario interrompere il trattamento e far riferimento ad un oftalmologo. Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).

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.

Agenzia Italiana del Farmaco

| Classificazione per sistemi e organi | Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ | Raro 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 del tessuto sottocutaneo | | 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 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 vedere paragrafo 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 (vedere par. 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).

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

• Sintomi

Sono stati riportati aumento della creatinina sierica e disfunzione renale con alte dosi di clodronato somministrato per via endovenosa. 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, la terapia dovrà mirare al ripristino della funzionalità stessa.

Per gli effetti dovuti al sovradosaggio da lidocaina vedere par. 4.4.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci che agiscono sulla struttura e mineralizzazione ossea.

Codice ATC: M05BA02.

L'acido clodronico appartiene alla categoria dei bisfosfonati, 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, conseguente alla inibizione dell'attività osteoclastica, in tutte le condizioni sperimentali e cliniche nelle quali questo risulti esageratamente aumentato. 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 post-menopausale.

Di particolare rilievo è risultata inoltre l'efficacia del disodio clodronato nel trattamento degli episodi di ipercalcemia.

Recenti ricerche hanno dimostrato l'efficacia del farmaco nel ridurre la morbilità 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 particolarmente per via endovenosa.

L'uso prolungato del farmaco non induce difetti di mineralizzazione ossea, come confermato da indagini bioptiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento del disodio clodronato dopo somministrazione per via orale è molto basso, nell'uomo è dell'ordine del 2%. Il disodiodiclorometilendifosfonato 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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta del disodio diclorometilendifosfonato 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

Il medicinale è incompatibile con soluzioni alcaline o soluzioni ossidanti.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro neutro incolore tipo I da 10 ml, alloggiate in un astuccio preformato in polistirolo, a sua volta racchiuso, unitamente al foglietto illustrativo, in astuccio di cartone litografato.

Astuccio da 6 fiale da 10 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

CLODY 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione è di esclusivo uso endovenoso e deve essere diluito prima della somministrazione con soluzione di sodio cloruro 0,9%.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PROMEDICA S.r.l. - Via Palermo 26/A - PARMA

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO_

CLODY 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione - 6 fiale da 10 ml
AIC: 034294037

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27 gennaio 2000

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLODY 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%

CLODY 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CLODY 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%

Ogni fiala contiene:

Principi attivi: disodio clodronato (sale disodico dell'acido clodronico) tetraidrato 124,9 mg

pari a disodio clodronato anidro 100 mg

lidocaina cloridrato monoidrato 33 mg

CLODY 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%

Ogni fiala contiene:

Principi attivi: disodio clodronato (sale disodico dell'acido clodronico) tetraidrato 249,8 mg

pari a disodio clodronato anidro 200 mg

lidocaina cloridrato monoidrato 40 mg

Eccipiente con effetti noti: sodio 32,92 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Osteolisi tumorali. Mieloma multiplo. Iperparatiroidismo primario.

Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.

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 pediatrici al di sotto dei 18 anni 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 state riportate reazioni avverse specifiche 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 e Iperparatiroidismo primario

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

Nella fase di attacco è consigliato CLODY 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione (una fiala al giorno in unica somministrazione per via endovenosa lenta per 3-8 giorni).

Nella fase di mantenimento si utilizza CLODY 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1% al dosaggio di una fiala al giorno per 2-3 settimane.

La durata del trattamento è in funzione dell'evoluzione della malattia. Si raccomanda la rivalutazioneLa valutazione periodica dei parametri di riassorbimento osseo come guida per giudicare la necessità del proseguimento di terapia 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.

Si utilizza CLODY 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1% al dosaggio di una fiala ogni 7-14 giorni per un anno o più a seconda delle condizioni del paziente.

Si utilizza CLODY 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1% al dosaggio di una fiala ogni 14-28 giorni per un anno o più a seconda delle condizioni del paziente.

CLODY 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1% può essere utilizzato nelle pazienti che non hanno mai iniziato un trattamento con clodronato.

In caso di passaggio dalla somministrazione di CLODY 100 mg/3,3 ml a CLODY 200 mg/4 ml, la somministrazione di una fiala di CLODY 200 mg/4 ml ogni 14 giorni può essere utilizzata come schema posologico alternativo nelle pazienti già in trattamento con una fiala da 100 mg alla settimana.

La somministrazione di una fiala di CLODY 200 mg/4 ml ogni 28 giorni può essere utilizzata come schema posologico alternativo nelle pazienti già in trattamento con una fiala da 100 mg ogni due settimane.

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.

CLODY 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1% e CLODY 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1% sono di **esclusivo uso intramuscolare**.

Per maggiori dettagli concernenti la preparazione della soluzione, vedere paragrafo 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione".

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

T Trattamenti concomitanti con altri bisfosfonati.

Controindicazioni specifiche della lidocaina

ipersensibilità alla lidocaina o ad altri anestetici locali di tipo amidico (ad esempio: bupivacaina, mepivacaina, ropivacaina, levobupivacaina);

sindrome di Adam-Stokes, sindrome di Wolff-Parkinson White o gradi severi di blocco seno-atriale, atrioventricolare o intraventricolare, scompenso cardiaco acuto.

Il medicinale non deve essere somministrato per via endovenosa.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il clodronato deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale (vedere par.4.2).

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 par. 4.8).

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 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 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, se possibile, 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.

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.

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.

Avvertenze e precauzioni specifiche della lidocaina

L'iniezione intravascolare accidentale aumenta il rischio di effetti tossici dovuti alla lidocaina.

Gli effetti tossici associati agli anestetici locali sono spesso determinati da concentrazioni plasmatiche troppo alte; quindi è necessaria un'attenta sorveglianza per il riconoscimento degli effetti tossici almeno nei primi 30 minuti dopo la somministrazione. La sonnolenza rappresenta il primo segno di elevato tasso plasmatico; gli altri effetti includono sensazioni di ebbrezza seguiti da sedazione, parestesie e fascicolazioni; nelle reazioni gravi possono manifestarsi episodi convulsivi.

Deve essere posta molta attenzione al fine di evitare somministrazioni intravascolari accidentali.

Un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio ed un più accurato controllo del paziente sono richiesti in presenza di:

- cardiopatie, in particolare bradiaritmie e insufficienza cardiaca: aumento del rischio di tossicità da lidocaina;
- malattie epatiche gravi: aumento del rischio di tossicità da lidocaina;
- ipertermia maligna familiare: una crisi può essere scatenata anche dagli anestetici locali come la lidocaina.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

CLODY 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1% contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

CLODY 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1% contiene 32,9 mg di sodio per dose, equivalente al 1,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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%.

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

Interazioni specifiche della lidocaina

Il propranololo prolunga l'emivita plasmatica della lidocaina.

La cimetidina può causare aumento dei livelli della lidocaina nel sangue.

La somministrazione di lidocaina in pazienti sotto trattamento con digitalici può aumentare il rischio di bradicardia e di disturbi della conduzione atrioventricolare.

4.6 Fertilità, 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. Clody 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 Clody, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

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.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Clody può causare disturbi della vista che possono influenzare la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 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.

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

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 paragrafo 4.4). La maggior parte delle segnalazioni riguarda pazienti oncologici, ma si sono verificati anche casi in pazienti trattati per osteoporosi.

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.

Agenzia Italiana del Farmaco

| Classificazione per sistemi e organi | Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ | Raro 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 del tessuto sottocutaneo | | 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 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. 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 par. 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).

Effetti indesiderati specifici della lidocaina

Gli effetti indesiderati che si verificano con la lidocaina sono generalmente dovuti o a reazioni di ipersensibilità o a concentrazioni ematiche eccessivamente elevate a causa di iniezione intravascolare accidentale e/o a dosaggio eccessivo. La conseguente tossicità sistemica può essere alla base di occasionali effetti eccitatori sul sistema nervoso centrale e occasionali effetti depressivi cardiovascolari (vedere par. 4.4).

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 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, la terapia dovrà mirare al ripristino della funzionalità stessa.

Per gli effetti dovuti al sovradosaggio da lidocaina vedere par. 4.4.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci che agiscono sulla struttura e mineralizzazione ossea

Codice ATC: M05BA02 **Acido clodronico**

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, conseguente all'inibizione dell'attività osteoclastica, in tutte le condizioni sperimentali e cliniche nelle quali questo risulti esageratamente aumentato. 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 degli episodi di ipercalcemia.

Recenti ricerche hanno dimostrato l'efficacia del farmaco nel ridurre la morbilità 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 particolarmente per via endovenosa.

L'uso prolungato del farmaco non induce difetti di mineralizzazione ossea, come confermato da indagini bioptiche.

Lidocaina

Categoria farmacoterapeutica: Anestetici locali

Codice ATC: N01BB02

La lidocaina è un anestetico locale con un vasto campo di applicazione, che agisce mediante il blocco delle terminazioni nervose sensitive, caratterizzata da un breve periodo di latenza e una buona attività anestetica profonda e di superficie.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Acido clodronico

L'assorbimento del disodio clodronato dopo somministrazione per via orale è molto basso, nell'uomo è dell'ordine del 2%. Il disodiodiclorometilendisfosfonato 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.

Lidocaina

La lidocaina raggiunge il picco mediamente entro 15-20 minuti dalla somministrazione; si distribuisce nei fluidi e nei tessuti dell'organismo e l'emivita è di circa 2 ore; viene metabolizzata a livello epatico ed è escreta in prevalenza per via renale, sia come tale che sotto forma di metabolita.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta del disodio diclorometilendisfosfonato 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

Il medicinale è incompatibile con soluzioni alcaline o soluzioni ossidanti.

6.3 Periodo di validità

CLODY 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%:

3 anni.

CLODY 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%:

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CLODY 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%

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

Astucci di 6 fiale o di 12 fiale da 3,3 ml.

CLODY 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%

Fiale di vetro neutro incolore tipo I da 4 ml alloggiate in un astuccio preformato in polistirolo, a sua volta racchiuso, unitamente al foglietto illustrativo, in astuccio di cartone litografato.

Astucci di 3 fiale o di 6 fiale da 4 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

CLODY 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1% e CLODY 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1% sono di **esclusivo uso intramuscolare**: per evitare una iniezione intravascolare accidentale si raccomanda di aspirare prima di iniettare il medicinale.

Evitare di massaggiare la sede di iniezione.

Istruzioni per l'apertura della fiala

Nella confezione è inserita una protezione per l'apertura della fiala, da utilizzare nel seguente modo:

1. staccare il cartoncino lungo il tratteggio
2. inserire la punta della fiala fino alla strozzatura dell'apposito foro

3. piegare le ali del cartoncino verso l'alto e, proteggendosi con queste, esercitare una forza sulla parte inferiore della punta.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Promedica srl - Via Palermo, 26/A - Parma

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Clody 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%

- 6 fiale 3,3 ml AIC n. 034294013

Clody 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%

- 12 fiale 3,3 ml AIC n. 034294025

Clody 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%

- 3 fiale 4 ml AIC n. 034294102

Clody 200 mg/4 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare con lidocaina 1%

- 6 fiale 4 ml AIC n. 034294114

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

16 Settembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO