RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACIDO CLODRONICO DOC Generici 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina

ACIDO CLODRONICO DOC Generici 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ACIDO CLODRONICO DOC Generici 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina

Una fiala contiene 124,9 mg di clodronato disodico tetraidrato (equivalenti a 100 mg di clodronato disodico) e 33 mg di lidocaina cloridrato.
Eccipiente(i) con effetti noti: sodio.

ACIDO CLODRONICO DOC Generici 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina

Una fiala contiene 249,9 mg di clodronato disodico tetraidrato (equivalenti a 200 mg di clodronato disodico) e 40 mg di lidocaina cloridrato.
Eccipiente(i) con effetti noti: sodio.

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.

Posologia
Osteolisi tumorali. Mieloma multiplo. Iperparatiroidismo primario.
Lo schema posologico seguente deve essere considerato orientativo e può quindi essere adattato alle necessità del singolo paziente.

a) Fase di attacco
La fase di attacco deve essere eseguita utilizzando una formulazione di clodronato per infusione endovenosa.
ACIDO CLODRONICO DOC Generici è disponibile solo nella formulazione per uso intramuscolare. Pertanto, per la fase di attacco, deve essere prescritto un medicinale per cui è disponibile una formulazione di clodronato per infusione endovenosa.

b) Fase di mantenimento
ACIDO CLODRONICO DOC Generici 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina
100 mg/die per via intramuscolare per 2-3 settimane

o, in alternativa,

può essere preso in considerazione l'utilizzo di una formulazione di clodronato per uso orale.
ACIDO CLODRONICO DOC Generici è disponibile solo nella formulazione per uso intramuscolare. Pertanto, per la terapia per via orale deve essere prescritto un medicinale per cui è disponibile una formulazione di clodronato per uso orale.

La durata del trattamento, solitamente a lungo termine, 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.

Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopausale

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

Terapia parenterale

ACIDO CLODRONICO DOC Generici 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina

per via intramuscolare 100 mg ogni 7-14 giorni, per 1 anno o più a seconda delle condizioni del paziente.

ACIDO CLODRONICO DOC Generici 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina

per via intramuscolare 200 mg ogni 14-28 giorni, per 1 anno o più a seconda delle condizioni del paziente.

ACIDO CLODRONICO DOC Generici 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina può essere utilizzato nelle pazienti che non hanno mai iniziato un trattamento con clodronato.
In caso di passaggio dalla somministrazione di ACIDO CLODRONICO DOC Generici 100 mg + 33 mg a ACIDO CLODRONICO DOC Generici 200 mg + 40 mg, la somministrazione di una fiala di ACIDO CLODRONICO DOC Generici 200 mg + 40 mg 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 ACIDO CLODRONICO DOC Generici 200 + 40 mg ogni 28 giorni può essere utilizzata come schema posologico alternativo nelle pazienti già in trattamento con una fiala da 100 mg ogni due settimane.

In alternativa

Terapia orale
ACIDO CLODRONICO DOC Generici è disponibile solo nella formulazione per uso intramuscolare. Pertanto, per la terapia per via orale deve essere prescritto un medicinale per cui è disponibile una formulazione di clodronato per uso orale.

Non è stata stabilita la durata ottimale del trattamento con bisfosfonati per l'osteporosi. 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 anni o più d'uso.

Popolazioni speciali
- 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.

- Pazienti con insufficienza renale

Il clodronato è eliminato principalmente per via renale. Pertanto, esso deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza renale.

Somministrazione parenterale:

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

Modo di somministrazione
ACIDO CLODRONICO DOC Generici 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina
ACIDO CLODRONICO DOC Generici 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina
Questi medicinali 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.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo (acido clodronico) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. 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 (fibrillazione atriale) o gradi severi di blocco seno-atriale, atrioventricolare o intraventricolare, scompenso cardiaco acuto, ipovolemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Prima e durante il trattamento deve essere monitorata la funzionalità renale mediante i livelli di creatinina, calcio e fosfato sierici.

Negli studi clinici si sono verificati aumenti asintomatici e reversibili delle transaminasi, senza modifiche degli altri test di funzionalità epatica. Si consiglia il monitoraggio delle transaminasi (vedere anche paragrafo 4.8).

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

Osteonecrosi della mandibola e/o mascella
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. Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mascella durante la terapia con i 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.

Osteonecrosi del canale uditivo
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. È stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.
Durante il trattamento con bisfosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di un'incompleta frattura del femore.

Avvertenze importanti su alcuni eccipienti

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:
- *ACIDO CLODRONICO DOC Generici 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina:* questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per fiala, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

- *ACIDO CLODRONICO DOC Generici 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina:* questo medicinale contiene 32,2 mg di sodio per fiala, equivalente all'1,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Avvertenze e precauzioni specifiche della lidocaina
Episodi involontari di somministrazione intravascolare o sovradosaggio possono far aumentare le concentrazioni ematiche della lidocaina con conseguente comparsa di sintomi tossici acuti a livello nervoso centrale e cardiovascolare. 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. Con l'iniezione endovenosa possono insorgere in modo molto rapido episodi convulsivi e collasso cardiocircolatorio.
Deve essere posta la massima attenzione al fine di evitare somministrazioni intravascolari accidentali.

Una 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;
- blocco del sistema di conduzione cardiaca dovuto al fatto che gli anestetici locali possono inibire la conduzione atrio-ventricolare;
- 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;
- epilessia: i pazienti con disturbi cerebrali caratterizzati da crisi convulsive devono essere monitorati molto attentamente per la comparsa di sintomi a carico del sistema nervoso centrale. Anche basse dosi di lidocaina possono causare un aumento della reattività convulsiva;
- insufficienza renale;
- in pazienti con funzionalità respiratoria compromessa;
- miastenia grave;
- in pazienti con porfiria, la lidocaina ha dimostrato di essere porfirinogenica negli animali e non deve essere somministrata a pazienti con porfiria acuta, se non è strettamente indispensabile. Si deve procedere con estrema cautela in tutti i pazienti con porfiria;
- La lidocaina per via intramuscolare può aumentare le concentrazioni di creatinina fosfochinasi che possono interferire con la diagnosi di infarto acuto del miocardio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Altri bisfosfonati
È controindicato l'uso concomitante con altri bisfosfonati.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
L'uso contemporaneo del clodronato con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), più spesso con diclofenac, è stato associato a disfunzione renale.

Aminoglicosidi
A causa dell'aumentato rischio d'ipocalcemia, deve essere usata cautela in caso di somministrazione contemporanea di clodronato con aminoglicosidi.

Estramustina
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%.

Soluzioni contenenti cationi bivalenti
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).

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

Antiaritmici di classe I
La somministrazione simultanea di lidocaina e altri antiaritmici di classe I deve essere evitata per via del rischio della possibile comparsa di effetti avversi cardiaci gravi.

Altri antiaritmici
Qualora la lidocaina venga somministrata con altri medicinali antiaritmici come i bloccanti dei recettori beta o i bloccanti dei canali del calcio, l'effetto inibitorio sulla conduzione atrio-ventricolare e intraventricolare e sulla contrattilità può risultare

aumentato.

Altri anestetici locali
La co-somministrazione di vari anestetici locali può comportare effetti additivi a livello cardiovascolare e sul sistema nervoso centrale.

Rilassanti muscolari
L'effetto dei rilassanti muscolari (per es. suxametonio) è prolungato dalla lidocaina.

Quinupristin / Dalfopristin
L'uso concomitante di quinupristin / dalfopristin deve essere evitato poiché l'uso di questo antibiotico con lidocaina può portare ad un aumento della concentrazione di lidocaina.

Interazioni farmacocinetiche
La lidocaina viene metabolizzata prevalentemente tramite gli isoenzimi CYP3A4 e CYP1A2 del citocromo P450 (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione concomitante con principi attivi che sono substrati, inibitori o induttori degli enzimi epatici, dell'isoenzima CYP3A4 e CYP1A2, può influenzare la farmacocinetica della lidocaina e, di conseguenza, anche il relativo effetto.

Inibitori di CYP3A4 e/o CYP1A2
La somministrazione concomitante di lidocaina con inibitori di CYP3A4 e/o CYP1A2 può aumentare le concentrazioni plasmatiche della lidocaina con successivo aumento della tossicità neurologica e cardiovascolare.

Amiodarone Cimetidina Fluvoxamina Beta-bloccanti (eccetto esmololo)
Aumento dei livelli plasmatici.

Altri inibitori noti di CYP3A4
Inibitori proteasici (per es. ritonavir), antibiotici macrolidi (per es. eritromicina), antifungini (per es. ketoconazolo, itraconazolo).

Altri inibitori noti di CYP1A2
Ciprofloxacina.

Induttori di CYP3A4 e/o CYP1A2
Principi attivi che inducono CYP3A4 e/o CYP1A2, come barbiturici (principalmente fenobarbital), carbamazepina, fenitoina, terapia ormonale sostitutiva orale o primidone, accelerano la clearance plasmatica della lidocaina, riducendone pertanto l'efficacia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità
In studi su animali, il clodronato non causa danni fetali, ma grosse dosi riducono la fertilità maschile.
Non sono disponibili dati clinici sull'effetto del clodronato sulla fertilità dell'uomo.

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. La lidocaina attraversa la placenta. Non ci sono prove che la lidocaina provochi disturbi nel processo riproduttivo, quale l'aumento dell'incidenza di malformazioni, o abbia effetti diretti o indiretti sul feto.
Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti tossici sul feto. In ogni caso, ACIDO CLODRONICO DOC Generici 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. La lidocaina viene escreta nel latte materno in piccole quantità.
Durante il trattamento con ACIDO CLODRONICO DOC Generici l'allattamento al seno deve essere interrotto.

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

ACIDO CLODRONICO DOC Generici può causare disturbi della vista che possono influenzare la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari (vedere paragrafo 4.8).
I pazienti devono essere avvertiti di evitare la guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari se manifestano uno o più sintomi descritti ai paragrafi 4.4 e 4.8 che possono influenzare la loro capacità di guidare e utilizzare macchinari.

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 verifichino tali disturbi è necessario interrompere il trattamento e far riferimento a un oftalmologo.

In pazienti con cancro in trattamento con regimi comprendenti i bisfosfonati somministrati principalmente per via endovenosa è stata riportata osteonecrosi della mandibola e/o mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (vedere anche paragrafo 4.4).

La 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.

Classificazione per sistemi e organi	**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 dei tessuti sottocutanei		Reazioni d'ipersensibilità che si manifestano come reazioni cutanee

* In pazienti con metastasi, possono anche essere dovute al coinvolgimento epatico o osseo.
** Usualmente lievi.
Viene usato il più appropriato termine MedDRA per descrivere una reazione, i suoi sinonimi e le condizioni correlate.

Esperienza post-marketing

- Patologie dell'occhio

Durante l'esperienza post-marketing con clodronato sono stati riportati casi di uveite. Le seguenti reazioni sono state riportate con altri 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 Posologia e modo di somministrazione, "Pazienti con insufficienza renale").
Singoli casi di insufficienza renale, raramente con esito fatale, sono stati riportati specialmente con l'uso concomitante di FANS, più spesso diclofenac.

- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Sono stati riportati isolati casi di osteonecrosi della mandibola, primariamente in pazienti che erano stati precedentemente trattati con amino-bisfosfonati come zoledronato e pamidronato (vedere anche paragrafo 4.4). In pazienti che assumono ACIDO CLODRONICO DOC Generici 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 ACIDO CLODRONICO DOC Generici.
L'esordio dei sintomi varia da giorni a diversi mesi dopo l'inizio della terapia con ACIDO CLODRONICO DOC Generici.

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

Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la 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 del sistema nervoso centrale e occasionali effetti depressivi cardiovascolari.
Vedere "Avvertenze e precauzioni specifiche della lidocaina" nel paragrafo 4.4.

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati della lidocaina cloridrato organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Disturbi del sistema immunitario
Reazione di tipo anafilattoide, broncospasmo, edema laringeo fino al collasso cardiorespiratorio da shock anafilattico.

Patologie del sistema nervoso
Manifestazioni di eccitazione o di depressione associate a vertigini, sonnolenza, turbe della visione, trisma, parestesia, tremori seguiti da modificazioni dello stato di coscienza, convulsioni, coma.

Disturbi psichiatrici
Ansia, disorientamento.

Patologie cardiache
Bradicardia, aritmie, depressione miocardica fino all'arresto cardiaco.

Patologie dell'occhio
Midriasi, visione offuscata, diplopia.

Patologie gastrointestinali
Nausea, vomito.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Dispnea, broncospasmo, depressione respiratoria.

Patologie vascolari
Ipotensione, ipertensione, collasso circolatorio.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Eruzioni cutanee di tipo vario, orticaria, prurito.

Patologie dell'orecchio e del labirinto
Tinnito, iperacusia.

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 (50 x 400 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 con l'acido clodronico, 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 *"Avvertenze e precauzioni specifiche della lidocaina"* nel 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 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 dell'acido clodronico 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 dell'acido clodronico nel trattamento degli episodi di ipercalcemia.
Recenti ricerche hanno dimostrato l'efficacia del farmaco nel ridurre la morbidità scheletrica secondaria a neoplasie maligne, in particolare al 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.

Lidocaina

Categoria farmacoterapeutica: anestetici locali - ATC: N01BB02.
La lidocaina è un anestetico locale di tipo ammidico. Il meccanismo di azione si basa su una diminuita permeabilità della membrana della fibra nervosa per gli ioni sodio. Come conseguenza, il tasso di depolarizzazione diminuisce e la soglia di eccitazione viene aumentata, con conseguente intorpidimento locale reversibile.
È utilizzata per ottenere anestesia locale mediante blocco nervoso in varie parti del corpo e nel controllo delle aritmie. Agisce inibendo i flussi ionici necessari per l'avvio e la conduzione degli impulsi, stabilizzando così la membrana neuronale. Oltre a bloccare la conduzione in assoni nervosi nel sistema nervoso periferico, la lidocaina ha importanti effetti sul sistema nervoso centrale e sul sistema cardiovascolare. Dopo l'assorbimento, la lidocaina può causare stimolazione del SNC seguita da depressione e nel sistema cardiovascolare agisce principalmente sul miocardio, dove può provocare una diminuzione dell'eccitabilità elettrica, della velocità di conduzione e della forza di contrazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Acido clodronico

L'assorbimento dell'acido clodronico 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.

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

Acido clodronico

La tossicità acuta del disodiodiclorometilendifosfonato è risultata essere notevolmente bassa.
Ratto: DL_{50} 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.

Lidocaina

Tossicità sub-acuta nel ratto (4 settimane di trattamento): dosaggi: 5-15-40 mg/Kg/die per via i.m. o al 2% senza nessun effetto tossico apprezzabile, tranne con il dosaggio più alto (40 mg/kg) di lidocaina per il quale si è osservato un precoce decadimento delle condizioni generali, comparsa di eccitazione e, occasionalmente, di convulsioni.
Tossicità cronica nel ratto (6 mesi): la somministrazione per via i.m. di lidocaina cloridrato al 2% al dosaggio di 5-10-20 mg/kg 1 volta al dì, 5 volte la settimana, è ben tollerata. Solo la dose più alta (20 mg/kg) provoca un aumento di peso delle surrenali associato a un'iperplasia della corticale.
Tossicità nel cane (16 settimane): la somministrazione per via i.m. di lidocaina cloridrato al 2% a dosaggi di 5 e 10 mg/kg/die non ha evidenziato alcun effetto tossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

ACIDO CLODRONICO DOC Generici 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina
Sodio bicarbonato, acqua per preparazioni iniettabili.
ACIDO CLODRONICO DOC Generici 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina
Sodio bicarbonato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

ACIDO CLODRONICO DOC Generici 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina
ACIDO CLODRONICO DOC Generici 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina
Soluzione iniettabile per uso intramuscolare: incompatibile con soluzioni alcaline o soluzioni ossidanti.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ACIDO CLODRONICO DOC Generici 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina: 6 fiale in vetro da 3,3 ml.
ACIDO CLODRONICO DOC Generici 200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina: 3 fiale in vetro da 4 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano – Italia.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044626012 - "100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina" 6 fiale in vetro da 3,3 ml.

044626024 - "200 mg + 40 mg soluzione iniettabile con lidocaina" 3 fiale in vetro da 4 ml.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Luglio 2018.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2021.