

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

DIFOSFONAL 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione Acido clodronico

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è DIFOSFONAL e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare DIFOSFONAL
3. Come usare DIFOSFONAL
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare DIFOSFONAL
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è DIFOSFONAL e a cosa serve

DIFOSFONAL è un medicinale che contiene acido clodronico, un principio attivo che appartiene ad un gruppo di farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa, chiamati bisfosfonati.

DIFOSFONAL è utilizzato negli adulti per il trattamento:

- della perdita di consistenza delle ossa in seguito a tumore (osteolisi tumorali);
- di tumore del midollo osseo (mieloma multiplo);
- dell'eccessiva funzionalità delle paratiroidi (iperparatiroidismo primario).

2. Cosa deve sapere prima di usare DIFOSFONAL

Non usi DIFOSFONAL

- Se è allergico all'acido clodronico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se sta assumendo altri bisfosfonati, medicinali simili a DIFOSFONAL.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare DIFOSFONAL.

Prima e durante il trattamento il medico le chiederà di sottoporsi ad esami del sangue per controllare la funzionalità dei reni e del fegato (vedere paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati). È importante che assuma un'adeguata quantità di liquidi, durante il trattamento con questo medicinale, soprattutto se ha problemi ai reni (vedere paragrafo 3. Come usare DIFOSFONAL).

In particolare, informi il medico:

- Se ha elevati livelli di calcio nel sangue.
- Se soffre di una malattia dei reni (insufficienza renale).
- Se è in trattamento con DIFOSFONAL per curare un tumore ed ha in corso un trattamento dal dentista o deve sottoporsi ad un intervento di chirurgia dei denti. Informi inoltre il dentista che è in trattamento con DIFOSFONAL (vedere paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati), in quanto potrebbe essere necessario un trattamento dentistico di tipo preventivo.
- Se soffre di una malattia del fegato.
- Se durante il trattamento dovesse manifestare debolezza o dolore alla coscia, all'anca o all'inguine in quanto potrebbe essere un sintomo iniziale di una possibile frattura del femore (vedere paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati).

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia del farmaco in pazienti pediatrici non sono state stabilite.

Altri medicinali e DIFOSFONAL

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Questo è particolarmente importante se:

- sta assumendo altri bisfosfonati, medicinali usati per trattare le malattie delle ossa, in quanto l'uso concomitante di DIFOSFONAL con altri bisfosfonati è controindicato (vedere paragrafo 2. Non usi DIFOSFONAL);
- sta assumendo farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), medicinali usati per trattare l'infiammazione (in particolare diclofenac), in quanto potrebbero verificarsi problemi ai reni;
- sta assumendo aminoglicosidi, medicinali usati per trattare le infezioni, in quanto i livelli di calcio nel sangue potrebbero diminuire (ipocalcemia);
- sta assumendo estramustina, medicinale usato per trattare il cancro alla prostata (una ghiandola che nell'uomo produce il liquido seminale), in quanto le concentrazioni di estramustina nel sangue potrebbero aumentare;
- sta ricevendo attraverso una vena soluzioni contenenti cationi bivalenti (ad es.: soluzione di Ringer).

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima che le venga somministrato questo medicinale.

Gravidanza

Eviti di usare DIFOSFONAL durante la gravidanza e se è in età fertile e non sta usando un'efficace terapia contraccettiva (medicinali usati per evitare una gravidanza).

Allattamento

Non è noto se l'acido clodronico passi nel latte materno. Pertanto, durante il trattamento con DIFOSFONAL, interrompa l'allattamento al seno.

Fertilità

Non è noto se l'acido clodronico abbia effetti sulla fertilità umana.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

DIFOSFONAL può causare disturbi della vista che possono influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Se avverte uno o più sintomi elencati al paragrafo 4 o se usa più DIFOSFONAL di quanto deve, eviti di guidare veicoli e utilizzare macchinari

DIFOSFONAL contiene sodio

DIFOSFONAL concentrato per soluzione per infusione contiene 49,1 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per fiala. Questo equivale al 2,45 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale.

3. Come usare DIFOSFONAL

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico che indicherà la dose corretta, in base alla gravità della sua malattia, e la durata del trattamento. Questo medicinale le verrà somministrato dal medico o da un infermiere (vedere il paragrafo **DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE alla fine del Foglio Illustrativo**).

L'acido clodronico è eliminato prevalentemente per via renale. Pertanto, durante il trattamento con acido clodronico è necessario che assuma un'adeguata quantità di liquidi.

Questo è particolarmente importante quando DIFOSFONAL le viene somministrato attraverso una vena:

- se ha alti livelli di calcio nel sangue
- se ha una malattia dei reni (insufficienza renale).

Modo di somministrazione

DIFOSFONAL 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione **è solo per uso endovenoso** e deve essere diluito prima dell'infusione. Le verrà somministrato direttamente nelle vene lentamente (2-3 ore).

Se usa più DIFOSFONAL di quanto deve

In caso di assunzione accidentale di una dose eccessiva di DIFOSFONAL, si rivolga immediatamente al medico o al più vicino ospedale.

I sintomi del sovradosaggio possono consistere in:

- aumento dei livelli di creatinina nel sangue e malattia dei reni (disfunzione renale) (con alte dosi di clodronato somministrato per via endovenosa)
- elevati livelli di azoto nel sangue (uremia)
- danno al fegato
- abbassamento dei livelli di calcio nel sangue (ipocalcemia).

Trattamento

Il medico controllerà i sintomi con terapie specifiche.

Se dimentica di usare DIFOSFONAL

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con DIFOSFONAL

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se durante il trattamento dovesse manifestare disturbi della vista o degli occhi, **INTERROMPA** la terapia e si rivolga all'oculista.

Informi immediatamente il medico se manifesta:

- dolore o piaghe in bocca o alla mandibola e/o mascella (due ossa del viso), poiché può trattarsi dei primi segni di gravi problemi (morte del tessuto osseo della mandibola e/o mascella), generalmente associati ad estrazione dei denti e/o ad infezione locale (vedere paragrafo 2. Avvertenze e precauzioni).

I possibili effetti indesiderati sono di seguito elencati secondo frequenza:

comune (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- abbassamento dei livelli di calcio nel sangue, senza sintomi (ipocalcemia asintomatica);
- diarrea, nausea, vomito (solitamente di lieve intensità);
- aumento dei livelli di transaminasi nel sangue (esame per valutare la funzionalità del fegato), solitamente entro i valori di normalità.

raro (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- abbassamento dei livelli di calcio nel sangue, con sintomi (ipocalcemia sintomatica);
- aumento dei livelli di paratormone (ormone che regola i livelli di calcio nel sangue) associato a ridotto calcio nel sangue;
- aumento dei livelli della fosfatasi alcalina nel sangue (esame per valutare le condizioni delle ossa e del fegato);
- aumento dei livelli delle transaminasi nel sangue (esame per valutare la funzionalità del fegato) due volte superiore ai valori di normalità, senza altre anomalie della funzionalità del fegato;
- reazioni allergiche che si manifestano come reazioni della pelle;
- frattura insolita del femore (osso lungo della gamba), in particolare in pazienti in trattamento da lungo tempo per l'osteoporosi. Contatti il medico se manifesta dolore o debolezza alla coscia, all'anca o all'inguine, in quanto potrebbe essere un primo segno di una possibile frattura del femore

molto raro (possono interessare meno di 1 persona su 10.000)

- 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.

Possono inoltre manifestarsi i seguenti effetti indesiderati, per i quali non è possibile determinare la frequenza:

- **effetti che riguardano gli occhi**
 - infiammazione della congiuntiva, la membrana che ricopre l'occhio e la parte interna delle palpebre (congiuntivite);
 - infiammazione dell'occhio (episclerite, sclerite e uveite).
Episclerite e sclerite sono oggi stati riportati con altri farmaci appartenenti alla stessa categoria di acido clodronico (reazione avversa di classe dei bisfosfonati).
- **effetti che riguardano i polmoni**
 - disturbi della respirazione in pazienti con asma sensibile all'acido acetilsalicilico (un medicinale usato per trattare la febbre, il dolore e l'infiammazione);
 - reazioni allergiche che si manifestano come disturbi respiratori.
- **effetti che riguardano i reni e le vie urinarie**
 - malattia dei reni (insufficienza renale), grave danno ai reni. Raramente, e specialmente in associazione all'uso di FANS (medicinali usati per trattare le infiammazioni e il dolore), l'insufficienza renale ha portato alla morte (più spesso con diclofenac). Vedere il paragrafo 2. Altri medicinali e DIFOSFONAL.
- **effetti che riguardano le ossa e i muscoli**
 - grave dolore alle ossa, articolazioni e muscoli. L'esordio dei sintomi varia da giorni a diversi mesi dopo l'inizio della terapia con DIFOSFONAL
 - dolore o piaga in bocca o alla mandibola e/o mascella (due ossa del viso). Può trattarsi dei primi segni di gravi problemi (morte del tessuto osseo della mandibola e/o mascella), generalmente associati ad estrazione dei denti e/o ad infezione locale (vedere paragrafo 2. Avvertenze e precauzioni). Nella maggior parte dei casi, questo si è verificato in pazienti affetti da tumore.
- **effetti che riguardano il sito di iniezione**
 - dolorabilità al sito di iniezione, anche in considerazione della durata della terapia.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare DIFOSFONAL

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scadenza. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene DIFOSFONAL

- Il principio attivo è Disodio clodronato (sale **disodico** dell'acido clodronico) 300 mg
- Gli altri componenti sono **sodio** bicarbonato (vedere paragrafo 2. DIFOSFONAL contiene sodio), acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di DIFOSFONAL e contenuto della confezione

Concentrato per soluzione per infusione per uso endovenoso. Astuccio da 6 o 12 fiale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SPA - Società Prodotti Antibiotici S.p.A.

Via Biella, 8

20143 Milano

PRODUTTORE

ABIOGEN PHARMA S.p.A. - Officina di Via Meucci, 36 – Ospedaletto –Pisa

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a marzo 2022.

LE INFORMAZIONI SEGUENTI SONO DESTINATE ESCLUSIVAMENTE AI MEDICI O AGLI OPERATORI SANITARI

Questo medicinale è **solo per uso endovenoso**.

Diluire prima della somministrazione.

La soluzione è incompatibile con soluzioni alcaline o soluzioni ossidanti.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

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

DIFOSFONAL 300 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione.

300 mg/die in unica somministrazione per via endovenosa lenta per 3-8 giorni in relazione all'andamento dei parametri clinici e di laboratorio (calcemia, idrossiprolinuria, ecc.).

Il clodronato viene somministrato come infusione endovenosa di 300 mg (una fiala da 10 ml) /giorno diluita in 500 ml di soluzione fisiologica 0,9% (sodio cloruro 9 mg/ml) o in una soluzione di glucosio al 5% (50 mg/ml). Tale soluzione deve essere somministrata mediante perfusione endovenosa lenta per un periodo di almeno due ore.

b) Fase di mantenimento

DIFOSFONAL 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina

100 mg/die per via intramuscolare per 2-3 settimane. Per maggiori informazioni relative a *DIFOSFONAL 100 mg + 33 mg soluzione iniettabile con lidocaina* vedere il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo.

o, in alternativa,

DIFOSFONAL 400 mg capsule rigide, 4 capsule/die (1600 mg di sodio clodronato). Se necessario la dose può essere aumentata, ma non deve superare un massimo di 8 capsule/die (3200 mg di sodio clodronato).

Per maggiori informazioni relative a *DIFOSFONAL 400 mg capsule rigide* vedere il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo.

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.

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 prevalentemente 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. È da notare che la dialisi peritoneale rimuove scarsamente il clodronato dalla circolazione. La somministrazione endovenosa di dosi notevolmente superiori a quelle raccomandate può causare grave danno renale, specialmente se la velocità di infusione è troppo alta.

Diluire prima della somministrazione.

La somministrazione per via endovenosa deve essere effettuata mediante infusione lenta (2-3 ore) in soluzione fisiologica 0,9% o glucosata al 5%.

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).