МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000446- 260516
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Клобир

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Клобир

Международное непатентованное название: клодроновая кислота

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл концентрата содержит:

активное вещество: клодронат динатрия тетрагидрат 75,0 мг, соответствующий клодронату динатрия 60,0 мг;

вспомогательные вещества: натрия гидроксид до pH около 5,0 (4,9 – 5,1), вода для инъекций до 1,0 мл.

Описание

Прозрачная, от бесцветной до бледно-желтой, жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор костной резорбции, бисфосфонат

Код АТХ: M05BA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Клодроновая кислота относится к группе бисфосфонатов и является аналогом естественного пирофосфата. Действие бисфосфонатов основано на высоком сродстве к минеральным компонентам костной ткани. Основным механизмом действия клодроновой кислоты является подавление активности остеокластов и уменьшение опосредованной ими резорбции костной ткани.

Способность клодроновой кислоты ингибировать резорбцию костной ткани у людей была подтверждена в процессе гистологических, кинетических и биохимических исследований. Тем не менее, точные механизмы этого процесса до конца не изучены.

Клодроновая кислота подавляет активность остеокластов, уменьшая концентрацию кальция в сыворотке крови, а также выделение кальция и гидроксипролина почками.

In vitro бисфосфонаты тормозят преципитацию фосфата кальция, блокируют его трансформацию в гидроксиапатит, задерживают агрегацию кристаллов апатитов в более крупные кристаллы и замедляют растворение этих кристаллов.

При применении клодроновой кислоты в монотерапии в дозах, достаточных для ингибирования резорбции костной ткани, влияния на нормальную минерализацию кости у человека не наблюдалось. У больных раком молочной железы и множественной миеломой отмечалось снижение вероятности переломов костей.

Клодроновая кислота снижает частоту развития метастазов в кости при первичном раке молочной железы. У больных с операбельным раком молочной железы при применении клодроновой кислоты для профилактики метастазов в кости также отмечалось снижение смертности.

Фармакокинетика

Связывание клодроновой кислоты с белками плазмы крови низкая. Объем распределения составляет около 20-50 л. Выведение клодроновой кислоты из сыворотки крови характеризуется двумя фазами: фазой распределения с периодом полувыведения около 2 часов и фазой элиминации, протекающей очень медленно, поскольку клодроновая кислота прочно связывается с костной тканью. Клодроновая кислота выводится из организма главным образом почками. Около 80 % определяется в моче в течение нескольких дней после введения препарата. Клодроновая кислота, связанная с костной тканью, выводится из организма более медленно. Почечный клиренс составляет приблизительно 75 % от плазменного клиренса.

Особенности у пациентов

Явная связь между концентрацией клодроновой кислоты в плазме крови и терапевтическим эффектом или побочными реакциями препарата отсутствует.

Фармакокинетический профиль клодроновой кислоты не зависит от возраста, ее метаболизма или функциональных нарушений, за исключением почечной недостаточности, вызывающей снижение почечного клиренса клодроновой кислоты.

Показания к применению

- Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или любым другим компонентам, входящим в состав препарата, а также к другим бисфосфонатам.
- Беременность и период кормления грудью.
- Сопутствующая терапия другими бисфосфонатами.
- Детский возраст (в связи с отсутствием клинического опыта).

С осторожностью

Пациенты с нарушением функции почек.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли клодроновая кислота через плацентарный барьер у человека, а также может ли препарат вызывать повреждение плода или влиять на репродуктивную функцию человека. Установлено, что клодроновая кислота проникает через плацентарный барьер у животных. Препарат Клобир противопоказан в период беременности. В период лечения препаратом Клобир женщины фертильного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

Неизвестно, проникает ли клодроновая кислота в грудное молоко. В период лечения препаратом Клобир грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутривенно инфузионно (только для кратковременной терапии).

Клодронат выводится преимущественно почками, поэтому во время лечения препаратом Клобир следует обеспечить адекватное поступление жидкости в организм.

Детский возраст

Безопасность и эффективность применения в детском возрасте не установлены.

Приготовление раствора

Для приготовления раствора для инфузий необходимую дозу разбавляют в 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы.

Дозу препарата 300 мг (содержимое 1 флакона объемом 5 мл) разбавляют до 500 мл 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы (50 мг/мл).

Дозу 1500 мг (содержимое 5 флаконов объемом 5 мл) разбавляют до 500 мл 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы (50 мг/мл).

Рекомендации дозирования у взрослых пациентов с нормальной функцией почек

По 300 мг внутривенно капельно медленно в течение не менее 2-х часов ежедневно (не более 7 дней подряд) до достижения нормальной концентрации кальция в сыворотке крови (обычно наступает в течение 5 дней) или 1500 мг однократно внутривенно капельно в течение 4-х часов.

Время поддержания нормокальциемии характеризуется значительными индивидуальными различиями. При необходимости контроля содержания кальция в крови инфузию можно повторить или назначить Клобир в лекарственной форме для приема внутрь.

Пациенты с почечной недостаточностью

При внутривенном введении дозы должны быть снижены в соответствии со следующими рекомендациями:

Степень почечной недостаточности	**Клиренс креатинина, мл/мин**	**Сокращение дозы, %**
Легкая	50-80	на 25 %
Умеренная	12-50	на 25-50 %
Тяжелая	< 12	на 50 %

Ввиду отсутствия данных по фармакокинетике и безопасности следует избегать применения препарата Клобир у пациентов с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина ниже 10 мл/мин, кроме случаев кратковременной терапии при функциональной почечной недостаточности, вызванной повышением содержания кальция в сыворотке крови.

Перед проведением гемодиализа рекомендуемая доза препарата Клобир для инфузии составляет 300 мг; в те дни, когда гемодиализ не проводится, дозу следует уменьшить на 50 %; длительность лечения – не более 5 дней. Важно отметить, что при перитонеальном диализе клодроновая кислота плохо выводится из системного кровотока.

Пожилой возраст

Нет данных о необходимости изменять дозу препарата у пожилых пациентов. В клинических испытаниях, в которых принимали участие пациенты старше 65 лет, не было отмечено побочных эффектов, специфичных для данной группы пациентов.

Побочное действие

Наиболее частым побочным эффектом является диарея, которая обычно проявляется в легкой форме и наблюдается чаще всего при применении препарата в высоких дозах.

Подобные реакции могут наблюдаться как при приеме препарата внутрь, так и при его внутривенном введении, хотя частота их возникновения может отличаться.

Данные представлены на основании классификации систем органов по MedDRA (медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности). Частота возникновения побочных эффектов определена как: очень часто (> 10%); часто (> 1% и < 10%); нечасто (> 0,1% и < 1%); редко (> 0,01% и < 0,1%); очень редко (< 0,01%). В каждой подгруппе нежелательные реакции представлены согласно снижению их серьезности.

Нарушения со стороны метаболизма: часто - бессимптомная гипокальциемия; редко – гипокальциемия, сопровождающаяся клиническими проявлениями; повышение концентрации паратиреоидного гормона в сыворотке крови (связанное со снижением концентрации кальция в сыворотке), повышение концентрации щелочной фосфатазы в сыворотке крови (у пациентов с метастазами активность щелочной фосфатазы также может повышаться из-за наличия метастазов в печени и костях).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея*, тошнота*, рвота*.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение трансаминаз обычно в пределах физиологической нормы; редко – повышение трансаминаз в 2 раза по сравнению с физиологической нормой без нарушения функции печени.

Нарушения со стороны кожи и ее придатков: редко – реакции повышенной чувствительности, проявляющиеся в виде кожных реакций.

**как правило, в легкой форме*

Побочные реакции, о которых сообщалось в рамках постмаркетингового применения препарата:

Нарушения со стороны органа зрения

Сообщалось о развитии увеита у пациентов, получающих препараты, содержащие клодронат. На фоне терапии другими бисфосфонатами у пациентов отмечались: конъюнктивит, эписклерит, склерит. Было сообщение об одном случае развития конъюнктивита при совместном применении клодроната и другого бисфосфоната. Случаи развития эписклерита и склерита на фоне терапии клодронатами не были выявлены.

Со стороны дыхательной системы

У пациентов с бронхиальной астмой, с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте в анамнезе наблюдались нарушения функции дыхания, бронхоспазм.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Нарушение функции почек (повышение концентрации креатинина сыворотки крови и протеинурия), тяжелая почечная недостаточность, особенно после быстрого внутривенного введения клодроновой кислоты в высоких дозах.

Единичные случаи почечной недостаточности, в том числе с летальным исходом, особенно при одновременном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами, наиболее часто – с диклофенаком.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Единичные сообщения о развитии остеонекроза челюсти, главным образом у пациентов, которые получали предшествующую терапию аминобисфосфонатами, такими как золедроновая кислота и памидроновая кислота. Сообщалось о случаях возникновения сильной боли в костях, суставах и/или мышцах, у пациентов, принимавших клодронат. Однако такие сообщения были нечастыми и по данным рандомизированных клинических исследований не обнаружено различия в частоте встречаемости этих явлений у пациентов, принимавших клодронат, и у пациентов из группы плацебо. Подобные симптомы развивались через несколько дней или несколько месяцев после начала приема клодроната.

В ходе постмаркетингового применения других бисфосфонатов сообщалось о следующих нежелательных реакциях: редко - атипичный подвертикальный перелом бедренной кости и перелом диафиза бедренной кости (нежелательная реакция для класса бисфосфонатов); очень редко – остеонекроз внешнего слухового канала (нежелательная реакция для класса бисфосфонатов).

Передозировка

При внутривенном введении высоких доз клодроновой кислоты сообщалось об увеличении концентрации креатинина в сыворотке крови и нарушении функции почек.

В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение. Необходимо обеспечить больному поступление достаточного количества жидкости, а также контролировать функцию почек и содержание кальция в сыворотке крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение с другими бисфосфонатами противопоказано.

Имеются данные о связи между применением клодроновой кислоты и нарушением функции почек при одновременном назначении нестероидных противовоспалительных средств, чаще всего диклофенака.

Вследствие большой вероятности развития гипокальциемии, следует соблюдать осторожность при назначении клодроновой кислоты вместе с аминогликозидами.

Сообщалось, что одновременный прием эстрамустина вместе с клодроновой кислотой, приводит к увеличению концентрации эстрамустина в сыворотке крови до 80 %.

Клодроновая кислота образует с двухвалентными катионами (например, Ca^{2+} и Fe^{2+}) плохо растворимые комплексы, поэтому не следует вводить препарат одновременно с лекарствами, содержащими двухвалентные катионы (например, с раствором Рингера).

Особые указания

Во время проведения терапии препаратом Клобир необходимо обеспечить пациенту поступление достаточного количества жидкости. Это особенно важно при назначении препарата Клобир в виде внутривенных инфузий, а также для больных с гиперкальциемией и почечной недостаточностью.

В клинических исследованиях наблюдалось бессимптомное обратимое повышение активности трансаминаз без нарушения функции печени. В период лечения препаратом Клобир рекомендуется контролировать активность трансаминаз печени (см. также раздел *Побочное действие*).

Нарушение функции почек

До и вовремя лечения препаратом необходимо контролировать функцию почек, определяя концентрацию креатинина, кальция и фосфатов в сыворотке крови.

Препарат Клобир следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел *Способ применения и дозы*).

Внутривенное введение препарата Клобир в дозах, значительно превышающих рекомендуемые, может вызвать тяжелые повреждения почек, особенно при слишком высокой скорости инфузии.

Остеонекроз челюсти

Имеются сообщения о развитии остеонекроза челюсти, обычно связанного с экстракцией зуба и/или с местной инфекцией (в том числе остеомиелит) у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, включающую и внутривенное и пероральное применение бисфосфонатов. Многие из этих пациентов также получали химиотерапию или глюкокортикостероиды.

Следует обсудить необходимость проведения профилактической санации зубов перед терапией бисфосфонатами у пациентов с наличием факторов риска (например, рак, химиотерапия, лучевая терапия, прием глюкокортикостероидов, плохая гигиена полости

рта). Следует избегать инвазивных стоматологических вмешательств у пациентов, получающих бисфосфонаты.

У пациентов с остеонекрозом челюсти, развившимся на фоне терапии бисфосфонатами, стоматологические операции могут усугубить течение данного состояния. Нет данных о снижении риска развития остеонекроза челюсти в случае отмены лечения бисфосфонатами. В случае необходимости стоматологического вмешательства для каждого пациента в отдельности необходимо взвесить соотношение пользы и риска от таких манипуляций.

Остеонекроз наружного слухового канала

На фоне лечения бисфосфонатами были сообщения о развитии остеонекроза наружного слухового канала, преимущественно при длительной терапии. Возможными рисками для развития данного осложнения являются одновременное применение глюкокортикостероидов на фоне химиотерапии и/или наличие локального очага инфекции или травмы. Следует предположить возможность развития остеонекроза наружного слухового канала у пациентов с признаками нарушения функции слуха, развившихся на фоне лечения бисфосфонатами, в том числе с хроническим инфекционным процессом уха.

Атипичные переломы бедренной кости

На фоне длительного лечения бисфосфонатами по поводу остеопороза сообщалось о случаях атипичных подвертикальных переломов бедренной кости и переломов диафиза бедренной кости. К указанным переломам относятся поперечные или поперечно-косые переломы, которые могут возникать на любом участке бедренной кости ниже малого вертела и выше надмыщелков. Данные переломы могут возникать в результате небольшой травмы или не быть связанными с травмой вообще. У некоторых пациентов с болью в бедре или паху были обнаружены диагностические признаки переломов на фоне нагрузки за несколько недель или месяцев до возникновения полного перелома бедренной кости. Переломы обычно были двусторонними, следовательно, необходимо исследовать противоположное бедро у пациентов, получающих лечение бисфосфонатами, которые уже перенесли перелом диафиза бедренной кости. Для данных переломов характерно медленное сращение кости.

Следует прекратить лечение бисфосфонатами до проведения обследования у пациентов с подозрением на атипичный перелом бедренной кости, основываясь на индивидуальной оценке пользы и риска.

Следует рекомендовать пациентам, получающим лечение бисфосфонатами, сообщать о возникновении болей в области бедра, паха или тазобедренного сустава. Также следует

обследовать пациентов с данными симптомами на наличие неполного перелома бедренной кости.

При применении клодроновой кислоты случаев возникновения атипичных подвертельных переломов бедренной кости и переломов диафиза бедренной кости отмечено не было.

Препарат Клобир концентрат для приготовления раствора для инфузий 60 мг/мл содержит 53 мг натрия в разовой дозе, что следует принимать во внимание пациентам, ограничивающим потребление натрия специальными диетами.

Совместимость концентрата для инфузионного раствора с другими препаратами или растворами для инъекций не исследовалась. Препарат Клобир следует разбавлять и вводить только в соответствии с указанными рекомендациями, изложенными в разделе *Способ применения и дозы*.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Не выявлено эффектов, оказывающих влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий по 300 мг/5 мл (60 мг/мл) в стеклянных флаконах, герметично укупоренных бромбутиловой резиновой пробкой с силикатным наполнителем и обкатанных алюминиевым колпачком с полипропиленовым диском желтого цвета. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

По 50 или 100 флаконов вместе с инструкциями по применению в картонной коробке (для стационаров).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпуск по рецепту.

Производитель

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: АО «Актавис Групп», Исландия.

Произведено: «С.К. Синдан-Фарма С.Р.Л.», 11 Йон Михалаче бульвар, сектор 1, 011171, Бухарест, Румыния.

Претензии потребителей направлять по адресу

ООО «Актавис»

119017, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 40, стр. 4

Тел.: (495) 644-44-14

Факс: (495) 644-44-24

Менеджер по регистрации ООО «Актавис» Ноина С. В.