

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Клобир, 400 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: клодронат динатрия.

Каждая капсула содержит 400 мг клодроната динатрия (в виде тетрагидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы №1 с непрозрачной зеленой крышечкой и непрозрачным белым корпусом. Содержимое капсул – белый, частично гранулированный порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лекарственный препарат Клобир применяется у взрослых по показаниям:

- Остеолитические метастазы злокачественных опухолей в кости и миеломная болезнь (множественная миелома).
- Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозированияВзрослые

Суточную дозу в 1600 мг рекомендуется принимать однократно утром натощак, запивая стаканом воды. После приема препарата пациент должен в течение часа воздерживаться от приема пищи, питья (за исключением обыкновенной воды) и приема других лекарственных средств.

При превышении суточной дозы более 1600 мг её принимают в два приема. Первую дозу нужно принять, как рекомендовано выше. Вторую дозу следует принять в промежутке между приемами пищи, через два часа после или за час до еды, питья (кроме обыкновенной воды) или приема внутрь других лекарственных средств.

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными новообразованиями.

Препарат назначают внутрь в начальной дозе 2400–3200 мг ежедневно. При снижении содержания кальция в крови до нормального уровня дозу постепенно уменьшают до 1600 мг.

Остеолитические метастазы злокачественных опухолей в кости и миеломная болезнь (множественная миелома).

Дозировка в каждом случае определяется индивидуально. Рекомендуемая начальная доза составляет 1600 мг в сутки. По клиническим показаниям она может быть увеличена, максимально до 3200 мг в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Препарат необходимо применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью в связи с тем, что клодроновая кислота выводится, главным образом, почками.

Клодроновую кислоту в дозах, превышающих 1600 мг в сутки, не следует принимать в течение длительного периода времени.

Дозу препарата следует уменьшать в соответствии со следующими рекомендациями:

<i>Клиренс креатинина, мл/мин</i>	<i>Доза</i>
50–80 мл/мин	1600 мг/сут (снижение дозы не рекомендуется)
30–50 мл/мин	1200 мг/сут
10–30 мл/мин	800 мг/сут
<10 мл/мин	Применение препарата противопоказано*

* Фармакокинетические данные относительно применения пероральных форм клодроновой кислоты у пациентов с почечной недостаточностью и клиренсом креатинина ниже 10 мл/мин отсутствуют. В этих случаях следует избегать применения препарата, за исключением кратковременного применения на фоне явной функциональной почечной недостаточности, обусловленной повышенными уровнями сывороточного кальция.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей до 18 лет не установлена.

Способ применения

Внутрь. Капсулы следует глотать, запивая водой, не разжевывая. Клодроновую кислоту нельзя принимать с молоком, пищей, а также с препаратами, содержащими кальций или

другие двухвалентные катионы, поскольку все они нарушают всасывание клодроновой кислоты.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к клодроновой кислоте, другим бисфосфонатам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Сопутствующая терапия другими бисфосфонатами.
- Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинического опыта).
- Тяжелая (терминальная) почечная недостаточность (клиренс креатинина < 10 мл/мин).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Хроническая почечная недостаточность.
- При дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Особые указания

До и во время лечения следует обеспечить пациенту достаточное поступление жидкости, а также контролировать функцию почек и концентрацию креатинина, кальция и фосфатов в сыворотке крови.

Остеонекроз челюсти

Развитие остеонекроза челюсти наблюдалось главным образом у пациентов, находящихся на терапии бисфосфонатами. При этом многие пациенты также получали химиотерапию и глюкокортикоиды. В период лечения бисфосфонатами следует избегать инвазивных стоматологических процедур, так как это может привести к ухудшению состояния пациентов, у которых во время терапии бисфосфонатами развился остеонекроз челюсти.

Для пациентов с такими сопутствующими факторами риска как наличие злокачественного новообразования, проведение химиотерапии, лучевой терапии, применение глюкокортикоидов, ненадлежащая гигиена полости рта, следует рассмотреть вопрос о профилактической санации полости рта. Данные, позволяющие определить, влияет ли прекращение терапии бисфосфонатами на риск развития остеонекроза челюсти у пациентов отсутствуют.

План лечения должен основываться с учетом индивидуальной оценки соотношения «польза – риск» для каждого пациента.

Стоматологическая операция может ухудшить состояние пациентов, у которых во время

терапии бисфосфонатами развился остеонекроз челюсти. В отношении пациентов, которые нуждаются в стоматологических процедурах, отсутствуют данные, позволяющие определить, снижает ли прекращение лечения бисфосфонатами риск развития остеонекроза челюсти. Клиническая оценка лечащего врача должна соответствовать плану лечения каждого конкретного пациента, с учетом индивидуальной оценки соотношения «польза – риск».

Атипичные переломы бедренной кости

Атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости наблюдались на фоне терапии бисфосфонатами, преимущественно у пациентов, получавших длительное лечение по поводу остеопороза.

К указанным переломам относятся поперечные или поперечно-косые переломы, возникающие в любом сегменте бедренной кости от участка ниже малого вертела до участка выше надмыщелкового отростка. Данные переломы возникают после минимальной травмы или без нее, и некоторые пациенты испытывают боль в бедре или паху, что часто ассоциируется с рентгенологическими признаками стресс-перелома, за несколько недель или месяцев до возникновения полного перелома бедра.

Переломы часто имеют двухсторонний характер, поэтому у пациентов, находящихся на бисфосфонатной терапии, которые перенесли перелом бедренной кости, необходимо обследовать вторую бедренную кость. Также сообщалось о плохом заживлении таких переломов. На основании индивидуальной оценки соотношения «польза-риск» следует решить вопрос о прекращении бисфосфонатной терапии у пациентов с подозрением на атипичные переломы бедра. Во время лечения бисфосфонатами пациентам следует сообщать врачу о любой боли в тазу, бедре или паху. Каждого пациента с такими симптомами необходимо обследовать на наличие неполного перелома бедренной кости.

Остеонекроз наружного слухового канала

Остеонекроз наружного слухового канала при применении бисфосфонатов наблюдался преимущественно на фоне длительной терапии. Возможные факторы риска развития остеонекроза наружного слухового канала включают применение стероидов и химиотерапию и/или местные факторы риска, такие как инфекция или травма. Следует учитывать вероятность развития остеонекроза наружного слухового канала пациентов, получающих бисфосфонаты, с симптомами со стороны уха, включая хронические инфекции уха.

Вспомогательные вещества

Натрий

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, т. е. он фактически «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Противопоказано одновременное применение с другими бисфосфонатами.

Имеются данные о связи между приемом 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 (кальция, железа и др.) плохо растворимые комплексы, поэтому одновременный прием пищевых продуктов или лекарств, содержащих данные катионы (например, антацидами или препаратами железа), ведет к значительному снижению биодоступности клодроновой кислоты.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение при беременности противопоказано. Имеются весьма ограниченные данные о применении клодроновой кислоты у беременных женщин. Не рекомендуется применять клодроновую кислоту во время беременности и женщинам детородного возраста, не использующим эффективные средства контрацепции.

Несмотря на то, что известно, что клодроновая кислота проникает через плацентарный барьер у животных, данные относительно ее проникновения в организм плода у человека отсутствуют. Кроме того, неизвестно, вызывает ли применение клодроновой кислоты негативные последствия для плода или нарушение репродуктивных функций у человека.

Лактация

Данных о том, что клодроновая кислота проникает в грудное молоко нет. Нельзя исключить риск для грудного младенца, находящегося на грудном вскармливании. В период лечения клодроновой кислотой кормление грудью следует прекратить.

Фертильность

Результаты доклинических исследований подтвердили, что клодроновая кислота проникает через плацентарный барьер. Высокие дозы клодроновой кислоты при применении у

животных приводили к снижению фертильности самцов. Данных, полученных в экспериментальных исследованиях на животных и клинических исследованиях относительно влияния препарата на плод или репродуктивные функции, недостаточно.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Отсутствуют данные по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и/или скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто наблюдаются такие нежелательные реакции (НР) как тошнота, рвота, диарея; эти реакции проявляются обычно в легкой форме и возникают чаще всего при использовании препарата в высоких дозах. Данные НР могут наблюдаться как при приеме препарата внутрь, так и при его внутривенном введении, хотя частота их возникновения может отличаться.

Табличное резюме нежелательных реакций

НР перечислены в соответствии с системно-органным классом и абсолютной частотой их возникновения.

Частота развития НР классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Гипокальциемия (бессимптомная).
	Редко	Гипокальциемия (клинически манифестная).

<i>Нарушения со стороны органа зрения*</i>	Частота неизвестна	Увеит; Конъюнктивит, эписклерит и склерит на фоне терапии другими бисфосфонатами. Случаи возникновения эписклерита и склерита на фоне терапии клодроновой кислотой не были выявлены. Конъюнктивит при применении клодроновой кислоты наблюдали только у одного пациента, получавшего одновременно лечение другим бисфосфонатом.
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*</i>	Редко	Нарушения функции дыхания, бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой, с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте в анамнезе.
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Часто	Тошнота ¹⁾ , рвота ¹⁾ и диарея ¹⁾ .
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Редко	Реакции гиперчувствительности в виде кожных реакций, соответствующие аллергическим реакциям (зуд, крапивница, эксфолиативный дерматит).
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани*</i>	Частота неизвестна	Развитие остеонекроза челюсти, в основном, у пациентов, ранее получавших терапию препаратами из группы аминокислотобисфосфонатов, (золендронат и памидронат) (см. также раздел 4.4).
	Нечасто	Боль выраженной интенсивности в костях, суставах и/или мышцах ³⁾ .
	Редко	Атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости ⁴⁾ .
	Очень редко	Остеонекроз наружного слухового канала ⁵⁾ .

<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Редко	Нарушение функции почек (повышение содержания креатинина в сыворотке крови и протеинурия), тяжелая почечная недостаточность, особенно после быстрой внутривенной инфузии высоких доз клодроновой кислоты.
	Частота неизвестна	Отдельные случаи развития почечной недостаточности, в редких случаях с летальным исходом, особенно при одновременном применении НПВП, наиболее часто, при применении диклофенака.
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Часто	Повышение концентрации трансаминаз (обычно в пределах нормальных значений).
	Редко	Повышение концентрации паратиреоидного гормона в сыворотке крови на фоне сниженного содержания кальция в сыворотке крови; Повышение концентрации щелочной фосфатазы ²⁾ ; Повышение концентрации трансаминаз, более чем в 2 раза превышающей границы нормы, без патологических отклонений других связанных показателей функции печени.

¹⁾ обычно в легкой форме

²⁾ у пациентов с метастатическими очагами может быть также обусловлено поражением печени и костной ткани

³⁾ сообщалось о случаях возникновения сильной боли в костях, суставах и/или мышцах у пациентов, принимавших клодроновую кислоту. Однако такие сообщения были нечастыми, и по данным рандомизированных клинических исследований не было обнаружено различия в частоте встречаемости этих явлений у пациентов, принимавших клодроновую кислоту, и у пациентов из группы плацебо. Подобные симптомы развивались через несколько дней или несколько месяцев после начала приема клодроновой кислоты.

⁴⁾ нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе пострегистрационного применения других бисфосфонатов. На фоне терапии клодроновой кислотой данных побочных реакций не отмечалось.

⁵⁾ нежелательная реакция, возникающая при применении препаратов из класса бисфосфонатов

* Опыт пострегистрационного применения

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7-800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Гиперкреатининемия, нарушение функции почек, возможность развития гипокальциемии в течение 2–3 дней после передозировки. Сообщалось об одном случае передозировки.

Лечение

Лечение симптоматическое. Необходимо обеспечить больному поступление достаточного количества жидкости, а также контролировать функцию почек и содержание кальция в сыворотке крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболеваний костей; средства, влияющие на структуру и минерализацию костей; бисфосфонаты.

Код АТХ: M05BA02

Механизм действия

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 с мочой.

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

При использовании 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Всасывание клодроновой кислоты в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) происходит быстро и составляет приблизительно 2%. Максимальная концентрация в сыворотке крови после приема внутрь одной дозы препарата достигается через 30 минут. Благодаря выраженному сродству клодроновой кислоты к кальцию и другим двухвалентным катионам всасывание клодроновой кислоты значительно снижается при приеме препарата с пищей или лекарственными средствами, содержащими двухвалентные катионы. При приеме клодроновой кислоты внутрь за 1 час до приема пищи относительная биодоступность составляет 91%, за 30 минут – 69% (снижение биодоступности при этом статистически незначимо). Существенные колебания в показателях всасывания клодроновой кислоты в ЖКТ также наблюдаются, как среди различных пациентов, так и у одного и того же пациента. Несмотря на значительные колебания в показателях всасывания у одного и того же пациента, количество получаемой в ходе длительного лечения клодроновой кислоты, остается постоянным.

Распределение

Объем распределения – 20–50 л. Связь с белками плазмы крови низкая – около 30%.

Биотрансформация и элиминация

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 приема препарата. Клодроновая кислота, связанная с костной тканью, выводится из организма более медленно. Почечный клиренс составляет приблизительно 75% от плазменного клиренса. Фармакокинетический профиль препарата не зависит от возраста, метаболизма пациента или функциональных нарушений, за исключением почечной недостаточности, вызывающей снижение почечного клиренса клодроновой кислоты.

В связи с тем, что клодроновая кислота прочно связывается с костной тканью, явная связь между концентрациями клодроновой кислоты в плазме крови и терапевтическим эффектом или побочными реакциями на препарат отсутствует.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы:

- лактозы моногидрат
- глицерил дипальмитостеарат измельченный тип I (Precirol ATO 5)
- кремния диоксид

Оболочка капсулы (корпус):

- титана диоксид (E171)
- желатин

Оболочка капсулы (крышечка):

- титана диоксид (E171)
- индигокармин – FD&C Blue 2 (E132)
- краситель железа оксид желтый (E172)
- желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в блистер из ПВХ/алюминиевая фольга или по 100 капсул во флакон темного стекла с пластиковой крышкой.

По 3 или 10 блистеров или 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований.

Утилизация

Любой неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать согласно установленным требованиям.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Исландия

Актавис Групп ПТС ехф.

Дальшраун 1, 220 Хафнарфьердур

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35

тел.: +7 (495) 644 22 34,

факс: +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Клобир доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://eec.eaeunion.org/>