

Clodron 800 HEXAL®

Film-coated tabl.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА



1. Търговско име на лекарствения продукт:
Clodron 800 HEXAL®
/Клодрон 800 ХЕКСАЛ/

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-9434/02.08.04г.

660/13.07.04 *Менел*

2. Количествен и качествен състав:

1 филмирана таблетка съдържа 1000 mg clodronic acid, disodium salt x 4H₂O, еквивалентни на 800 mg clodronic acid, disodium salt.

3. Лекарствена форма:

Филмирани таблетки

4. Клинични данни:

4.1. Показания:

Продуктът се прилага при:

- Остеолиза в резултат на костни метастази на солидни тумори (напр. карцином на млечната жлеза, простатен и щитовиден карцином) или в резултат на хематологичен тумор (мултиплен миелом)
- Поддържане на клинично приемливи нива на калций при пациенти с хиперкалциемия при злокачествени заболявания, първоначално лекувани с венозна инфузия на клодронат

4.2. Дозировка и начин на приложение:

Дневната доза е общо 1600 mg дневно. В отделни случаи може да се наложи приложение на по-голяма дневна доза, до максимум 3200 mg disodium clodronate.

Начин и продължителност на приложение:

Филмираните таблетки трябва да се приемат с достатъчно количество течност, но не с мляко или други течности, съдържащи калций.

Clodron 800 HEXAL® не трябва да се приема едновременно с антиациди и лекарствени продукти, съдържащи калций, желязо или магнезий (виж т.4.5 "Лекарствени и други взаимодействия").

Дневната доза трябва да се приема веднъж дневно, напр. сутрин на празен стомах - един час преди закуска, или вечер преди лягане - най-малко два часа след вечеря. Пациентът не трябва да се храни един час преди и след приложението на продукта.

В случай на непоносимост от страна на гастроинтестиналния тракт, дневната доза може да бъде разделена в два приема.



Продължителността на приложение зависи от протичането на заболяването. Лечението с продукта обикновено е продължително.

Най-общо продължителността на приложение е 6 месеца, но може да бъде удължена в зависимост от състоянието на пациента. Може да се наложи повторно лечение след известен период от време.

Деца

Виж т. 4.3. "Противопоказания".

Пациенти в напреднала възраст

Няма специални препоръки при дозиране на продукта при пациенти в напреднала възраст. Клинични проучвания са проведени при пациенти над 65 годишна възраст. Не са били съобщени нежелани лекарствени реакции, специфични за тази възрастова група.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Clodron 800 HEXAL[®] се прилага при особено внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Дозировката е в зависимост от креатининовия клирънс. При стойност под 10 ml/min продуктът е противопоказан.

Особеност при лечение на хиперкалциемия:

Лечението на хиперкалциемия обикновено се започва с интравенозно приложение на инфузионен разтвор на динатриев клодронат за инфузия и след това се продължава с таблетки динатриев клодронат.

4.3. Противопоказания :

Clodron 800 HEXAL[®] не трябва да се прилага при:

- известна свръхчувствителност към клодронова киселина, бифосфонати или някоя от другите съставки
- бъбречна недостатъчност с клирънс под 10 ml/min с изключение на краткотрайно приложение в случай на функционално нарушение на бъбречния клирънс в резултат на хиперкалциемия
- тежко остро възпаление на гастроинтестиналния тракт
- бременност и кърмене



- едновременна употреба с други бифосфонати

Clodron 800 HEXAL[®] не трябва да се прилага при деца, тъй като няма налични данни по отношение на приложението на продукта при деца.

Поради съдържанието на лактоза, този лекарствен продукт не е подходящ за пациенти, страдащи от рядка наследствена галактозна непоносимост, генетичен лактозен дефицит и глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:

По време на лечение с Clodron 800 HEXAL[®] е необходимо да бъдат проследявани през регулярни интервали от време чернодробната функция (трансаминазите), броят на кръвните клетки, както и нивото на серумните фосфати.

Бъбречната функция трябва да се мониторира периодично по време на терапия с Clodron 800 HEXAL[®] (през 4 седмици), особено при пациенти с нарушена бъбречна функция в резултат на хиперкалциемия. Ако се влоши бъбречната функция, приложението на продукта трябва да бъде прекъснато.

По време на лечение с Clodron 800 HEXAL[®] нивото на калций в серума трябва да бъде регулярно мониторирано (виж 4.5. "Лекарствени и други взаимодействия").

При хипокалциемия дозата на продукта трябва да бъде редуцирана в зависимост от индивидуалните изисквания.

По време на лечение е необходимо да се приема достатъчно количество течности.

По време на лечение с продукта се препоръчва да се проверява нивото на хидрогениране и бъбречната функция чрез измерване на серумния креатинин. Концентрацията на серумния калций трябва да бъде определяна през равни интервали от време.

До сега не е установена причинно-следствена връзка между приема на клодронат и развитието на левкемия и левкопения. (Виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Съвет към диабетиците:

Една филмирана таблетка съдържа по-малко от 0.01 въглехидратни единици.



4.5. Лекарствени и други взаимодействия:

Хранителни продукти с високо съдържание на калций, напр. мляко и млечни продукти редуцират абсорбцията на клодронова киселина след перорално приложение (виж 4.2. Дозировка и начин на приложение). Лекарствени продукти с високо съдържание на калций, желязо или магнезий (напр. антиациди) имат същия ефект.

Ефектът на клодроновата киселина да намалява нивото на калций може да бъде засилен при едновременно приложение на аминокликозиди или дори при прекъсване на приложението им за период от няколко седмици.

Наблюдавани са отделни случаи на тежка хипокалциемия.

Да се обърне внимание за възможна хипомагнезиемия!

В комбинация с нестероидни противовъзпалителни средства може да се наблюдава нарушение в бъбречната функция.

Бременност и кърмене:

Няма налични клинични данни по отношение на приложението на продукта при бременни (виж 5.3. Предклинични данни за безопасност – Репродуктивна токсичност).

Поради тази причина Clodron 800 HEXAL® не трябва да се прилага по време на бременност. При жени в детородна възраст се препоръчват ефективни контрацептиви.

Не са били проведени проучвания по отношение на преминаването на клодронат в майчиното мляко. Ако по време на кърмене е необходимо лечение с продукта, кърменето трябва да бъде прекъснато.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:

Няма данни по отношение на ефекта на клодронат върху способността за шофиране. При шофиране и работа с машини рядко може да се наблюдава сънливост като нежелана лекарствена реакция.

4.8. Нежелани лекарствени реакции:

Гастроинтестинален тракт:

Могат да се появят гастроинтестинални оплаквания като гадене и диария, особено в началото на лечението и при по-високи дози (виж т. 4.2. Дозировка и начин на приложение).



Бъбреци:

Наблюдавани са отделни случаи на влошаване на бъбречната функция. Съобщена е поява на остра бъбречна недостатъчност, особено след интравенозно приложение на клодренова киселина.

Реакции на свръхчувствителност:

Наблюдавани са отделни случаи на реакции на свръхчувствителност (напр. кожни реакции като сърбеж, уртикария, рядко ексфолиативен дерматит). В литературата са съобщени бронхоспастични реакции след приложение на клодренова киселина при жени с астма, индуцирана от ацетилсалицилова киселина.

Лабораторни параметри:

По време на терапия с Clodron 800 HEXAL® нивото на серумния калций може да се понижи до хипокалциемични стойности. Наблюдавани са промени в следните лабораторни параметри:

- намаляване нивото на серумния фосфат, повишаване на алкалната фосфатаза и LDH в серума, повишаване на паратиреоидните хормони в серума, както и повишена трансаминазна активност (SGOT и SGPT)
- преходно увеличаване на стойностите на серумния креатинин
- умерена преходна левкопения

Съобщена е левкемия при 4 от 663 пациента, лекувани до 1981 год. От тогава не са били открити други случаи при проучвания, проведени при няколко стотин пациента. Не е установена причинна връзка. До получаване на допълнителна информация Clodron 800 HEXAL® трябва да се прилага при лечение на остеопороза с патологична генеза само след внимателна преценка на възможните рискове.

4.9. Предозиране:

До сега не са известни интоксикации с клодренова киселина. Могат да се очакват гадене и повръщане.

Лечението е симптоматично.

Ако е прието по-голямо количество от субстанцията, е възможна поява на хипокалциемия поради ефекта на субстанцията да



образува комплекси с калций. Лечението включва премахване на хипокалциемията, напр. чрез прием на храни, богати на калций (мляко) или при тежки случаи чрез интравенозно приложение на калций.

5. Фармакологични данни:

5.1. Фармакодинамични свойства:

АТС Код: M05B A02

Клодроновата киселина принадлежи към групата на бифосфонатите, които имат специфичен ефект върху костите. Този селективен ефект върху костната тъкан се основава на високия афинитет на бифосфонатите към калциевите соли в костите. Бифосфонатите потискат активността на остеокластите. Точният механизъм на действие все още не е изяснен.

In vivo клодроновата киселина предпазва костите от разрушаване, предизвикано експериментално от гонадна недостатъчност, залежаване, кортикостероиди, хепарин, паратиреоидни хормони, ретиноиди, тумори или туморни продукти.

Инхибирането на ендогенната костна абсорбция е доказано чрез кинетични проучвания с ⁴⁵Са, екскреция на хидроксипролин, както и чрез освобождаване на радиоактивно белязан тетрациклин, предварително натрупан в скелета.

При концентрации, водещи до инхибиране на остеолизата, клодроновата киселина няма ефект върху нормалното минерализиране на костите.

При пациенти с хиперкалциемия се наблюдава понижаване нивото на калция в серума след интравенозно приложение на клодронова киселина. Нормокалциемия е била достигната след 2 до 5 дни. В повечето случаи продължителността на ефекта е била около 2 до 3 седмици.

При нормокалциемични пациенти антиостеолитичният ефект е бил доказан с понижаването на екскрецията на калция и на хидроксипролин в урината. Клодроновата киселина притежава аналгетично действие в случай на остеолиза в резултат на тумори и това намалява вероятността за възникване на фрактури при такива пациенти. Продължителното приложение на клодронова киселина намалява образуването на нови и нарастването на вече съществуващи остеолитични лезии.



5.2. Фармакокинетични свойства:

Както при всички бифосфонати, чревната абсорбция на клодронова киселина след перорално приложение е ниска – 2 %. Максималната плазмена концентрация след еднократен перорален прием се достига в рамките на 30 min. Поради силния афинитет на клодронат към калций и други двувалентни катиони, абсорбцията е незначителна, ако се приема с храни или лекарства, които ги съдържат.

Процентът на свързване с плазмените протеини е нисък.

Около 70% от абсорбираното количество се отделя от бъбреците, а останалите 30% са свързани основно с костната тъкан. Средният обем на разпределение е 20 l.

Субстанцията не се метаболизира и се екскретира в урината в непроменена форма. При определянето на серумната концентрация на клодроновата киселина за 24 часа са наблюдавани няколко стойности на времето на полу-елиминиране, което показва многокомпартиментно разпределение. Стойностите на времето на полу-елиминиране са от 1 до 16 часа. Времето на полу-елиминиране, изчислено чрез екскрецията в урината е от 10-13 часа. Поради тези стойности и проведените продължителни наблюдения не се очаква кумулиране в серума при препоръчителната дневна доза. Не е необходима доза на насищане. Поради ниската абсорбция се постига по-интензивен и бърз ефект при начално интравенозно приложение.

Клиничният ефект на клодроновата киселина се основава на концентрацията на субстанцията на мястото на действие, напр. в костната тъкан. Времето на полу-живот в костите зависи от нейната степен на трансформиране. Ако в процеса на остеоклазия се освобождава субстанцията, свързана с костната тъкан, на мястото на остеолизата се развива висока локална концентрация, която оказва директен ефект върху остеокластите, абсорбиращи костта и другите разрушаващи се костни клетки.

Проучването за бионаличност, проведено през 1999 год. (отворено, кръстосано, рандомизирано) при 100 здрави мъже доброволци (между 18-41 год.), е показало следните стойности след приложение на еднократна доза от 1600 mg динариев сол на клодронова киселина, в сравнение с референтния продукт:



	Тест продукт	Референтен продукт
C_{\max} [mg/l] максимална плазмена концентрация	1650.08 ± 1261.20	1911.73 ± 1908.81
t_{\max} [h] време за достигане на максимална плазмена концентрация	1.17 ± 2.17	1.02 ± 1.44
AUC_{0-t} [$\mu\text{g/l}\cdot\text{h}$] площ под кривата концентрация-време	5769.27 ± 3462.67	6343.12 ± 5264.12
$AUC_{0-\infty}$ [mg/l*h] площ под кривата концентрация-време	6270.84 ± 3656.67	6952.74 ± 5575.73

Резултатите са отразени като средни стойности и стандартно отклонение.

5.3. Предклинични данни за безопасност:

Остра, субхронична и хронична токсичност

Експериментални проучвания за остра, субхронична и хронична токсичност не са показали специфична токсичност (виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Канцерогенност и мутагенност

Проучвания за канцерогенност при мишки и плъхове не са показали данни за карциногенен потенциал при дози, показващи ниска степен на токсичност и значителна промяна в костната структура (напр. до 200 mg/kg/ден при плъхове и до 400 mg/kg/ден при мишки).

In vitro и in vivo проучванията не са показали данни за мутагенен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Наличните проучвания са показали данни за нарушения в ембрионалното костно развитие. Описани са малформации при мишките, свързани със системно приложение на високи дози. Не са проведени проучвания върху фертилността.



6. Фармацевтични данни:

6.1. Списък на помощните вещества:

Сърцевина на таблетката:

Silica colloidal anhydrous	10 mg
Povidone 40 000	50 mg
Water, purified	450 mg
Cellulose Microcrystalline	22 mg
Croscarmellose sodium	50 mg
Glycerol (mono, tri)docosanoat	20 mg
Magnesium stearate	8 mg

Филмово покритие:

Opadry white състоящо се от:	25 mg
Lactose monohydrate	9,00 mg
Hyromellose	7,00 mg
Titanium dioxide	2,50 mg
Macrogol 4000	6,50 mg
Water, purified	225,00 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости:

Не са известни.

6.3. Срок на годност:

Срокът на годност е 4 години от датата на производство.
Продуктът не трябва да се прилага след изтичане на срока на годност, отбелязан върху опаковката.

6.4. Специални условия на съхранение:

Няма специални условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковка:

PVC/ алуминиев блистер

Оригинална опаковка, съдържаща 60 и 120 филмирани таблетки.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

Hexal AG

Industriestrasse 25, 83607-D-Holzkirchen, Germany

Tel.: +49-08024-908-0; Fax: +49-08024-908-1444

E-mail: medwiss@oncohexal.de



8. Регистрационен номер в регистъра:

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на
лекарствения продукт:**

10. Дата на актуализация на текста:
Януари 2002

