

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sindronat, 400 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kapsułka zawiera 400 mg disodu kłodronianu (*Dinatrii clodronas*) w postaci disodu kłodronianu czterowodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Kapsułki twarde żelatynowe, dwuczęściowe, rozmiar 1; wieczko zielone z czarnym nadrukiem „Sindronat”, część dolna biała z czarnym nadrukiem „400 mg”. Wewnątrz kapsułki biały proszek, częściowo granulowany.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie hiperkalcemii w chorobach nowotworowych.

Leczenie osteolizy spowodowanej chorobą nowotworową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Kłodronian jest wydalany głównie przez nerki, dlatego w czasie leczenia należy zapewnić właściwą podaż płynów.

Stosowanie u dzieci

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego u dzieci.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania produktu leczniczego w tej grupie pacjentów. W badaniach klinicznych brali udział pacjenci w wieku powyżej 65 lat i nie odnotowano występowania działań niepożądanych specyficznych dla tej grupy pacjentów.

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki należy połykać w całości.

Zalecana dawka jednorazowa wynosi 1600 mg na dobę. W przypadku stosowania większych dawek, część dawki ponad 1600 mg należy przyjąć oddzielnie (jako drugą dawkę), tak jak podano poniżej. Jednorazową dawkę dobową oraz pierwszą dawkę (w przypadku dawki podzielonej) należy przyjąć na czczo, popijając szklanką wody. Nie należy nic jeść ani pić (oprócz zwykłej wody), ani nie należy przyjmować innych leków doustnych przez godzinę po przyjęciu produktu leczniczego.

W przypadku stosowania produktu leczniczego w dawkach podzielonych – dwa razy na dobę, pierwszą dawkę należy przyjąć według zaleceń podanych powyżej. Drugą dawkę należy przyjąć

po między posiłkami, co najmniej dwie godziny po i jedną godzinę przed jedzeniem lub piciem (oprócz zwykłej wody), oraz zażywaniem innych leków doustnych.

Nie należy przyjmować kłodronianu razem z mlekiem, posiłkami i lekami zawierającymi wapń lub inne kationy dwuwartościowe, gdyż zaburzają one wchłanianie kłodronianu.

Dawkowanie u dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek:

Leczenie hiperkalcemii w chorobie nowotworowej.

W leczeniu hiperkalcemii w chorobie nowotworowej zaleca się podawanie kłodronianu w infuzji dożylniej. Jeżeli jednak stosuje się leczenie doustne, najwyższa dawka początkowa wynosi 2400 mg lub 3200 mg na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji na leczenie dawkę można stopniowo zmniejszyć do 1600 mg na dobę, w celu utrzymania prawidłowego stężenia wapnia.

Leczenie osteolizy spowodowanej chorobą nowotworową.

W leczeniu doustnym zwiększonej resorpcji kostnej bez hiperkalcemii, dawkowanie ustala się indywidualnie.

Zalecana dawka początkowa wynosi 1600 mg na dobę. W przypadku klinicznej konieczności, dawkę można zwiększyć, ale nie zaleca się stosowania dawki ponad 3200 mg na dobę.

Pacjenci z niewydolnością nerek:

Kłodronian jest wydalany głównie przez nerki. Dlatego też należy go stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z niewydolnością nerek; nie należy długotrwale stosować dawki większej niż 1600 mg na dobę.

W zależności od wartości klirensu kreatyniny zalecane jest następujące zmniejszenie dawki:

Stopień niewydolności nerek	Klirens kreatyniny, ml/min	Dawka
Lekka	50 do 80 ml/min	1600 mg na dobę (nie zaleca się zmniejszania dawki)
Umiarkowana	30 do 50 ml/min	1200 mg na dobę
Ciężka*	<30 ml/min	800 mg na dobę

* Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dla doustnego podawania kłodronianu u pacjentów z niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min. W takich przypadkach należy unikać stosowania tego produktu leczniczego, z wyjątkiem krótkotrwałego podawania w przypadku niewydolności nerek wyłącznie funkcjonalnej, spowodowanej podwyższonym stężeniem wapnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne leczenie innymi bisfosfonianami.

Krańcowa niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min).

Nie należy stosować u dzieci, kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania kłodronianu należy przyjmować odpowiednią ilość płynów. Jest to szczególnie istotne, jeśli kłodronian jest stosowany w postaci wlewu dożylnego oraz u pacjentów z hiperkalcemią lub niewydolnością nerek.

Czynność nerek i wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia oraz podczas leczenia należy monitorować czynność nerek poprzez oznaczenie stężenia kreatyniny, wapnia i fosforanów w surowicy.

Należy zachować ostrożność, stosując kłodronian u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

W badaniach klinicznych występowały bezobjawowe, odwracalne zwiększenia aktywności transaminaz bez zmian w innych badaniach czynności wątroby. Zaleca się monitorowanie aktywności transaminaz w surowicy (patrz także punkt 4.8).

Martwica kości szczęki

Wśród pacjentów z rozpoznaniem rakiem, leczonych zarówno według schematów zawierających bisfosfoniany podawane dożylnie jak i doustnie, zgłaszano przypadki martwicy kości szczęki, zwykle związanej z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym zakażeniem (w tym z zapaleniem szpiku kostnego). Wielu z tych pacjentów otrzymywało również chemioterapię i kortykosteroidy. Przed wdrożeniem leczenia bisfosfonianami u chorych ze współistniejącymi czynnikami ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, stosowanie kortykosteroidów, nieprawidłowa higiena jamy ustnej) należy rozważyć wykonanie profilaktycznych zabiegów stomatologicznych, a podczas terapii z użyciem bisfosfonianów należy unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.

Wykonywanie chirurgicznych zabiegów stomatologicznych u pacjentów z martwicą kości szczęki powstałą podczas leczenia bisfosfonianami, może prowadzić do zaostrzenia tej jednostki chorobowej. Nie wiadomo, czy odstawienie bisfosfonianów zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki u pacjentów wymagających wykonania zabiegów stomatologicznych. Podstawą do ustalenia planu leczenia u każdego pacjenta powinna być ocena kliniczna dokonana przez lekarza w oparciu o indywidualną ocenę korzyści/ryzyka.

Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania bisfosfonianów notowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) czynniki ryzyka miejscowe, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenie ucha.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka, u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien zostać zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie kłodronianu z innymi bisfosfonianami jest przeciwwskazane.

Istnieją doniesienia o wystąpieniu zaburzeń czynności nerek związanych z jednoczesnym stosowaniem kłodronianu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), najczęściej diklofenaku.

Szczególność ostrożności należy zachować podczas jednoczesnego stosowania kłodronianu i antybiotyków z grupy aminoglikozydów, ponieważ zwiększa to ryzyko rozwoju hipokalcemii.

Odnotowano zwiększenie stężenia fosforanu estramustyny w osoczu, maksymalnie o 80%, podczas jednoczesnego przyjmowania kłodronianu z fosforanem estramustyny.

Kłodronian źle rozpuszcza się w obecności jonów dwuwartościowych. Nie należy przyjmować produktu leczniczego jednocześnie z pokarmami lub lekami zawierającymi jony dwuwartościowe (np. leki zobojętniające kwas żołądkowy lub preparaty żelaza).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność:

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach, kłodronian nie powodował uszkodzenia płodu, jednak wysokie dawki powodowały zmniejszenie płodności u samców.

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu kłodronianu na płodność u ludzi. Stosowanie kłodronianu podczas ciąży i karmienia piersią, patrz poniżej.

Ciąża:

Chociaż badania prowadzone u zwierząt potwierdziły, że kłodronian przenika przez barierę krew-łożysko, nadal nie wiadomo, czy przenika on do krążenia płodowego u ludzi. Co więcej, nie wiadomo również, czy kłodronian może powodować uszkodzenie płodu i czy wpływa na płodność u ludzi. Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania kłodronianu u kobiet w ciąży. Nie zaleca się stosowania kłodronianu u kobiet w ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kłodronian przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla niemowląt karmionych piersią. Podczas leczenia kłodronianem należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie jest znany wpływ kłodronianu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ocena częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie z malejącym nasileniem.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym jest biegunka, zwykle o niewielkim nasileniu, występująca zazwyczaj po zastosowaniu dużych dawek produktu leczniczego.

Wymienione działania niepożądane mogą wystąpić zarówno podczas leczenia doustnego jak i dożylnego, jedynie częstość działań niepożądanych może się różnić.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bezobjawowa hipokalcemia	Objawowa hipokalcemia. Zwiększone stężenie hormonu

		przyczynić we krwi związane ze zmniejszonym stężeniem wapnia we krwi. Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi*.
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka** Nudności** Wymioty**	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz - zwykle w zakresie wartości prawidłowych.	Zwiększenie aktywności aminotransferaz dwukrotnie powyżej normy bez współistniejących zaburzeń czynności wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Reakcja nadwrażliwości przebiegająca jako reakcja skórna.

* u pacjentów z chorobą przerzutową może również wynikać z przerzutów do wątroby i kości

** zwykle łagodne

Do opisu każdego działania i jego objawów oraz towarzyszących chorób użyto odpowiedniej nomenklatury, zgodnie ze słownikiem terminologii medycznej MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*).

Działania niepożądane, które opisano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zaburzenia oka

Po wprowadzeniu kłodronianu do obrotu zgłaszano przypadki zapalenia błony naczyniowej oka.

W przypadku innych leków z grupy bisfosfonianów zgłaszano następujące zdarzenia: zapalenie spojówek, zapalenie nadtwardówki i zapalenie twardówki. Zapalenie spojówek odnotowano tylko u jednego pacjenta leczonego jednocześnie innym lekiem z grupy bisfosfonianów. Dotychczas nie zgłoszono przypadków zapalenia nadtwardówki i zapalenia twardówki u pacjentów leczonych kłodronianem (działanie niepożądane leków z grupy bisfosfonianów).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Zaburzenia czynności oddechowej u pacjentów z astmą aspirynową, reakcje nadwrażliwości przebiegające jako zaburzenia oddychania.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zaburzenie czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu i białkomocz), ciężkie uszkodzenie nerek. Zgłaszano pojedyncze przypadki niewydolności nerek, w rzadkich przypadkach prowadzące do zgonu, zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, najczęściej diklofenaku.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Zgłaszano pojedyncze przypadki martwicy kości szczęki, głównie u pacjentów wcześniej leczonych aminobisfosfonianami, takimi jak zoledronian i pamidronian (patrz punkt. 4.4).

U pacjentów przyjmujących kłodronian występowały silne bóle kości, stawów i (lub) mięśni.

Zgłoszenia te nie były częste, a w badaniach randomizowanych, kontrolowanych placebo - bez widocznych znacznych różnic między pacjentami, którym podawano placebo a pacjentami leczonymi kłodronianem. Różnorodne objawy ujawniały się od kilku dni do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia kłodronianem.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano następujące działania:

Rzadko: nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do grupy bisfosfonianów).

Bardzo rzadko: martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Zgłaszano zwiększenie stężenia kreatyniny oraz zaburzenia czynności nerek po dożylnym podaniu dużych dawek kłodronianu. Zgłoszono jeden przypadek całkowitej niewydolności nerek i uszkodzenia wątroby po przypadkowym połknięciu 20 000 mg (50 x 400 mg) kłodronianu.

Leczenie

Należy zastosować leczenie objawowe. Należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta oraz kontrolować czynność nerek i stężenie wapnia we krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach układu kostnego; leki wpływające na strukturę i mineralizację kości; bisfosfoniany; kwas kłodronowy, kod ATC: M05B A02

Kłodronian należy do grupy bisfosfonianów i jest analogiem naturalnych pirofosforanów. Bisfosfoniany mają silne powinowactwo do tkanek zmineralizowanych, takich jak kości. *In vitro* hamują wytrącanie fosforanu wapnia, blokując jego przemianę do hydroksyapatytu, hamują łączenie się kryształów apatytów w większe kompleksy i spowalniają ich rozpuszczanie.

Najważniejszym mechanizmem działania kłodronianu jest hamujący wpływ na resorpcję kości. Jest kilka mechanizmów hamowania resorpcji kości przez kłodronian. U rosnących szczurów zahamowanie resorpcji kości po podaniu dużych dawek kłodronianu powoduje wydłużenie metafazy podziału komórkowego w kościach długich.

U szczurów z usuniętymi jajnikami resorpcja kości hamowana jest małą dawką, 3 mg/kg mc., podawaną podskórnie raz w tygodniu.

W dawkach farmakologicznych kłodronian zapobiega osłabieniu wytrzymałości kości i nie wpływa na ich mineralizację. Kłodronian hamuje również resorpcję kości w eksperymentalnej osteodystrofii nerkowej.

Właściwości hamowania resorpcji kości u ludzi zostały potwierdzone badaniami histologicznymi, kinetycznymi i biochemicznymi. Dokładny mechanizm hamowania resorpcji kości nie jest do końca poznany.

Kłodronian hamuje aktywność osteoklastów, zmniejsza stężenie wapnia w surowicy oraz wydalanie z moczem wapnia i hydroksyproliny. Podczas stosowania kłodronianu w dawce hamującej resorpcję kości nie obserwowano zaburzeń prawidłowej mineralizacji kości.

W przypadku raka piersi kłodronian hamuje utratę masy kostnej w szyjce kości udowej i odcinku lędźwiowym kręgosłupa u kobiet w okresie przed- i pomenopauzalnym.

U pacjentów z rakiem piersi i szpiczakiem mnogim zmniejsza ryzyko złamania kości. W pierwotnym raku piersi, kłodronian zmniejsza częstość występowania przerzutów do kości. W badaniach

klinicznych u tych pacjentów, oceniając wpływ kłodronianu na zmniejszenie częstości występowania przerzutów do kości, stwierdzono, że zmniejsza on również liczbę zgonów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie kłodronianu z żołądka i jelit, podobnie jak innych bisfosfonianów, jest małe i wynosi około 2% oraz nie jest zależne od podanej dawki. Wchłanianie jest szybkie, maksymalne stężenie w surowicy po podaniu pojedynczej dawki osiągane jest po 30 minutach. Ze względu na silne powinowactwo do wapnia i innych dwuwartościowych kationów, wchłanianie w obecności pokarmu i leków zawierających kationy dwuwartościowe jest znacznie zmniejszone. Dodatkowo, potwierdzono znaczne indywidualne różnice we wchłanianiu kłodronianu z przewodu pokarmowego. Pomimo dużych różnic we wchłanianiu, całkowita ekspozycja organizmu na kłodronian w czasie długotrwałego leczenia pozostaje stała.

Wiązanie kłodronianu z białkami osocza wynosi ok. 30%. Średnia objętość dystrybucji wynosi od 20 l do 50 l. Eliminacja kłodronianu z surowicy charakteryzuje się dwiema wyraźnie odgraniczonymi fazami: faza dystrybucji z okresem półtrwania ok. 2 godzin i faza eliminacji, która jest bardzo wolna ze względu na silne powinowactwo kłodronianu do kości. Kłodronian jest wydalany głównie przez nerki. Około 80% wchłoniętego kłodronianu wydalą się w moczu przez kilka dni.

Substancja wbudowana w kości (około 20% wchłoniętej dawki) jest eliminowana bardzo powoli.

Szybkość eliminacji zależy od szybkości odbudowy kości. Całkowity klirens systemowy wynosi około 110 ml/min, klirens nerkowy stanowi 75% klirensu osocznego.

Nie wykryto metabolitów kłodronianu. Ze względu na wpływ kłodronianu na kości, niejasna jest zależność pomiędzy jego stężeniem w surowicy lub krwi, a skutecznością i bezpieczeństwem stosowania. Podanie dużej dawki dożylnie w leczeniu hiperkalcemii w przebiegu nowotworu wydaje się być bardziej skuteczne. Oprócz niewydolności nerek, która zmniejsza klirens nerkowy kłodronianu, nie są znane inne czynniki, takie jak wiek, metabolizm leków lub patologie kliniczne, które mają wpływ na jego farmakokinetykę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania doświadczalne prowadzone u myszy i szczurów z podawaniem pojedynczej dawki pozwoliły na określenie następujących wartości DL_{50} :

DL_{50} (mg/kg)	Myszy		Szczury	
	Samce	Samice	Samce	Samice
Podanie doustne	>2000	>2000	1635	1798
Podanie dożylnie	238	236	65	-

U myszy i szczurów kliniczne objawy ostrego zatrucia były wyrażone zmniejszoną ruchliwością, drgawkami, utratą przytomności i bezdechem. U świnek morskich dożylnie podanie 300 mg/kg było toksyczne po dwóch - trzech dawkach, prawdopodobnie w przebiegu hipokalcemii. Badania toksykologiczne z podawaniem dawek powtarzanych prowadzono u świnek morskich i szczurów od 2 tygodni do 12 miesięcy. W tych badaniach zanotowano kilka padnięć zwierząt. Dożylnie podanie prowadziło do śmierci u szczurów po dawce dobowej 175 mg/kg i 200 mg/kg po 1-7 dniach. U świnek morskich dożylna dobową dawką 200 mg/kg powodowała przed śmiercią wymioty i ogólne osłabienie. Nie stwierdzono padnięć świnek morskich w badaniach po podawaniu doustnym dawek 100-450 mg/kg.

Badano wpływ kłodronianu na następujące narządy (obserwowane zmiany opisano w nawiasach): kości (stwardnienie odpowiednie do farmakologicznego działania kłodronianu), przewód pokarmowy (podrażnienie), krew (limfopenia, zaburzenia krzepnięcia krwi), nerki (białkomocz, poszerzenie cewek nerkowych), wątroba (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych).

W badaniach na zwierzętach kłodronian nie wykazywał działania uszkadzającego płód, ale duże dawki zmniejszały płodność samic. Kłodronian nie ma działania genotoksycznego; w badaniach na szczurach i myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Glicerolu dipalmitynostearynian (typ I)
Krzemionka koloidalna bezwodna

Wieczko

Tytanu dwutlenek (E 171)
Indygotyna (E 132)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelatyna

Część dolna

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Tusz do nadruku

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Alkohol n-butyłowy
Etanol
Lecytyna sojowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z ciemnego szkła z zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku
100 kapsułek

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku
30, 100 lub 120 kapsułek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9535

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.08.2002 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.12.2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**