

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pamisol 3 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pamisol 3 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: każda fiolka 5 ml i 10 ml zawiera odpowiednio 15 mg lub 30 mg disodu pamidronianu (*Dinatrii pamidronas*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Przejrzysty, bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie hiperkalcemii w przebiegu chorób nowotworowych.

Zapobieganie zdarzeniom związanym z układem kostnym (takim jak złamania patologiczne, kompresyjne złamanie kręgosłupa, radioterapia kości lub operacje kostne, hiperkalcemia) u pacjentów z nowotworem piersi z przerzutami do kości lub ze szpiczakiem mnogim z uszkodzeniem kości, jako leczenie uzupełniające do leczenia przeciwnowotworowego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Pamisol powinni otrzymać ulotkę informacyjną i kartę przypominającą.

##### *Dawkowanie*

Do podawania dożylnego tylko pod postacią infuzji.

##### *Sposób podawania*

Disodu pamidronianu nie należy nigdy podawać w postaci jednorazowego, szybkiego wstrzyknięcia (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Roztwór należy rozcieńczyć przed użyciem (patrz poniżej), a następnie podać w powolnej infuzji.

Aby uzyskać informacje na temat zgodności z roztworem do infuzji, patrz punkt 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu.

Szybkość infuzji nie powinna być nigdy większa niż 60 mg/godzinę (1 mg/min), a stężenie disodu pamidronianu w płynie infuzyjnym nie większe niż 90 mg/250 ml. U pacjentów ze zdiagnozowanymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności nerek (np. z hiperkalcemią w przebiegu chorób nowotworowych lub szpiczakiem mnogim) zaleca się, że szybkość infuzji nie powinna przekraczać 22 mg/godzinę (patrz także „Zaburzenia czynności nerek”). Aby zmniejszyć reakcje miejscowe po infuzji, należy ostrożnie umieścić kaniulę we względnie dużej żyły. Pojedynczą dawkę 90 mg należy podawać w 250 ml płynu infuzyjnego, w infuzji trwającej 2 godziny. Jednakże, u pacjentów ze

szpiczakiem mnogim i u pacjentów z hiperkalcemią w przebiegu chorób nowotworowych, nie zaleca się stosowania dawki większej niż 90 mg w 500 ml płynu infuzyjnego, w infuzji trwającej ponad 4 godziny.

#### *Dzieci i młodzież*

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego w populacji dzieci i młodzieży (<18 lat).

#### *Hiperkalcemia w przebiegu chorób nowotworowych:*

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie podawania produktu leczniczego nawodnić pacjentów podając 0,9% roztwór chlorku sodu.

Całkowita dawka disodu pamidronianu, którą należy podać w trakcie jednej kuracji zależy od początkowego stężenia wapnia w surowicy krwi pacjenta. Zasady dawkowania podane poniżej pochodzą z danych klinicznych i odnoszą się do wartości nie skorygowanego stężenia wapnia. Jednakże, u prawidłowo nawodnionych pacjentów dawki w podanych przedziałach odnoszą się również do stężenia wapnia związanego z białkami lub albuminami.

<b>Stężenie wapnia w surowicy przed leczeniem</b>		<b>Zalecana dawka całkowita</b>
<b>(mmol/litr)</b>	<b>(mg %)</b>	<b>(mg)</b>
do 3,0	do 12,0	15-30
3,0-3,5	12,0-14,0	30-60
3,5-4,0	14,0-16,0	60-90
> 4,0	> 16,0	90

Całkowita dawka pamidronianu sodu może być podana zarówno w pojedynczej infuzji, jak również w kilku infuzjach w ciągu 2 do 4 kolejnych dni. Maksymalna dawka produktu leczniczego na pełną kurację wynosi 90 mg dla początkowego cyklu leczenia jak i następnych cykli podawania produktu leczniczego.

Istotne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy występuje zazwyczaj w ciągu 24 do 48 godzin po podaniu disodu pamidronianu, a normalizacja stężenia wapnia występuje zazwyczaj w ciągu 3 do 7 dni. Jeżeli nie osiągnięto normalizacji stężenia wapnia we krwi w tym czasie, można podać kolejne dawki produktu leczniczego. Okres trwania odpowiedzi na leczenie może różnić się u poszczególnych pacjentów, a leczenie może być powtórzone w każdym przypadku nawrotu hiperkalcemii. Z doświadczeń klinicznych wynika, że pamidronian disodu może być mniej skuteczny w miarę zwiększania się liczby stosowanych terapii.

#### *Szpiczak mnogi III stopnia*

Zalecana dawka wynosi 90 mg co 4 tygodnie.

#### *Przerzuty osteolityczne w przebiegu nowotworu piersi*

Zalecana dawka wynosi 90 mg co 4 tygodnie. Dawkę produktu leczniczego można podawać co 3 tygodnie, zgodnie z planowanym podaniem chemioterapii.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Badania farmakokinetyczne wykazały, że nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny 61 do 90 ml/min) lub umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30 do 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne). Szybkość infuzji u tych pacjentów nie powinna przekraczać 90 mg/4 godziny (około 22 mg/godzinę).

Nie należy podawać disodu pamidronianu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min.) chyba, że u pacjenta występuje ciężka, zagrażająca życiu hiperkalcemia indukowana guzem, a korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Tak jak w przypadku innych dożylnych bisfosfonianów zaleca się monitorowanie czynności nerek, na przykład kontrola stężenia kreatyniny w surowicy przed podaniem każdej kolejnej dawki disodu pamidronianu. U pacjentów otrzymujących disodu pamidronian z powodu przerzutów do kości lub szpiczaka mnogiego, u których występuje pogorszenie czynności nerek, należy przerwać podawanie disodu pamidronianu dopóki czynność nerek nie powróci do wartości mieszczących się w granicach 10% wartości początkowej. W badaniach klinicznych, na podstawie których opracowano to zalecenie, pogorszenie czynności nerek było definiowane jako:

- Dla pacjentów z prawidłowym stężeniem kreatyniny wyjściowo, zwiększenie stężenie o 0,5 mg/dl.
- Dla pacjentów z nieprawidłowym stężeniem kreatyniny wyjściowo, zwiększenie stężenie o 1,0 mg/dl.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Badania farmakokinetyczne wskazują, że nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania disodu pamidronianu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, i w związku z tym brak specyficznych zaleceń dotyczących stosowania disodu pamidronianu u tych pacjentów (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na pamidronian, inne bisfosfoniany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### **Ogólne**

Pamidronian powinien być podawany pod ścisłym nadzorem lekarza i z możliwością monitorowania działania klinicznego i biochemicznego.

Pamidronian może powodować podrażnienie oczu.

Pamidronianu nie należy nigdy podawać w postaci jednorazowego szybkiego wstrzyknięcia, gdyż mogą wystąpić ciężkie reakcje miejscowe i zakrzepowe zapalenie żył. Zawsze należy rozcieńczyć produkt leczniczy i podawać w powolnej infuzji dożylniej (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Przed rozpoczęciem leczenia hiperkalcemii w przebiegu chorób nowotworowych, należy zapewnić właściwe, dożylnie nawodnienie tak, aby uzyskać wydalanie moczu. Podczas leczenia należy prowadzić właściwe nawodnienie, należy jednak unikać przewodnienia; jest to szczególnie istotne u pacjentów leczonych diuretykami. U pacjentów z chorobami serca, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, dodatkowa podaż soli fizjologicznej może spowodować niewydolność serca (niewydolność lewej komory lub zastoinową niewydolność serca). Gorączka (objawy grypopodobne) może również być przyczyną pogorszenia stanu pacjentów.

Należy kontrolować wyniki badań wykonywanych standardowo u pacjentów z hiperkalcemią, w tym stężenie wapnia i fosforanów w surowicy krwi, po rozpoczęciu podawania disodu pamidronianu.

Pacjenci po przebytej operacji tarczycy mogą być szczególnie podatni na rozwój hipokalcemii spowodowanej względną niedoczynnością przytarczyc.

U pacjentów z niedokrwistością, leukopenią lub małopłytkowością należy regularnie kontrolować morfologię krwi obwodowej.

### **Niewydolność nerek**

Nie należy podawać pamidronianu w połączeniu z innymi bisfosfonianami. Jeśli w połączeniu z pamidronianem stosuje się inne leki zmniejszające stężenie wapnia, może wystąpić znaczna hipokalcemia.

Bisfosfoniany, w tym disodu pamidronian, mogą wywoływać toksyczne działanie uszkadzające nerki, przebiegające jako zaburzenie czynności nerek i potencjalna ich niewydolność. Przypadki pogorszenia czynności nerek, przechodzące w niewydolność nerek z koniecznością dializowania pacjenta, były obserwowane u pacjentów po podaniu dawki początkowej lub pojedynczej dawki pamidronianu. W przypadku wystąpienia pogorszenia czynności nerek, należy przerwać infuzję. Opisano także przypadki pogorszenia czynności nerek (w tym niewydolność nerek) w następstwie długotrwałego leczenia pamidronianem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Jednakże obserwowano również postęp choroby zasadniczej i (lub) współistniejących powikłań, więc przyczynowy związek ze stosowaniem pamidronianu nie został udowodniony. Ze względu na istnienie ryzyka wystąpienia mającego znaczenie kliniczne zaburzenia czynności nerek, które może prowadzić do ich niewydolności, pojedyncze dawki produktu nie powinny przekraczać 90 mg i powinien być przestrzegany zalecany czas infuzji (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Disodu pamidronian jest wydalany w postaci niezmienionej głównie przez nerki (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne), w związku z tym ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być większe u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Nie należy podawać disodu pamidronianu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min.) chyba, że u pacjenta występuje ciężka, zagrażająca życiu hiperkalcemia indukowana guzem, a korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. W takich przypadkach należy ostrożnie stosować pamidronian i kontrolować czynność nerek.

Należy wykonywać badania laboratoryjne (stężenie kreatyniny w surowicy oraz azot mocznikowy; BUN) i kontrolować kliniczne parametry czynności nerek przed każdym podaniem disodu pamidronianu, zwłaszcza u pacjentów otrzymujący infuzje pamidronianu często i przez dłuższy okres czasu, u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą nerek lub predyspozycją do zaburzeń czynności nerek (np. pacjenci ze szpiczakiem mnogim i (lub) hiperkalcemią w przebiegu chorób nowotworowych). Należy również kontrolować uważnie bilans płynów (ilość wydalanego moczu, codzienny pomiar wagi).

### **Niewydolność wątroby**

Ze względu na brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, nie można podać zaleceń dotyczących tej grupy pacjentów (patrz punkty 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

### **Suplementacja wapnia i witaminy D**

W przypadku braku hiperkalcemii, pacjentom z przerzutami nowotworowymi do kości z przewagą procesów litycznych lub szpiczakiem mnogim, z ryzykiem niedoborów wapnia lub witaminy D, należy podawać doustnie dodatkowo preparaty wapnia i witaminy D, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipokalcemii.

### **Martwica kości szczęki**

Występowanie martwicy kości szczęki (ONJ, ang. *osteonecrosis of the jaw*) u pacjentów otrzymujących pamidronian zgłaszano niezbyt często w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Należy opóźnić rozpoczęcie leczenia lub nowego kursu terapii u pacjentów z niewygojonymi, otwartymi zmianami w obrębie tkanek miękkich jamy ustnej, z wyjątkiem sytuacji, które wymagają natychmiastowej pomocy lekarskiej.

U pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka, przed rozpoczęciem leczenia bifosfonianami zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i odpowiedniego zachowawczego leczenia stomatologicznego oraz indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Dokonując oceny indywidualnego ryzyka wystąpienia ONJ należy wziąć pod uwagę następujące czynniki:

- siła działania bisfosfonianu (większe ryzyko występuje po podaniu leków o dużej sile działania), droga podania (większe ryzyko występuje w przypadku podania pozajelitowego) i dawka skumulowana bifosfonianu;
- rozpoznanie raka, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, koagulopatia, zakażenia), palenie tytoniu;
- leczenie skojarzone: chemioterapia, inhibitory angiogenezy (patrz punkt 4.5), radioterapia głowy i szyi, leczenie kortykosteroidami;
- choroby zębów w przeszłości, nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne (np. ekstrakcję zębów) i źle dopasowane protezy zębowe.

Należy zachęcać wszystkich pacjentów do należytego dbania o higienę jamy ustnej, przechodzenia rutynowych kontrolnych badań stomatologicznych i natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów w obrębie jamy ustnej, takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, lub brak gojenia się owrzodzenia albo obecność wydzieliny podczas leczenia produktem leczniczym Pamisol. W trakcie leczenia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim do podania leku. Jeśli podczas terapii bisfosfonianami wystąpi martwica kości szczęki, przeprowadzenie zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej może przyczynić się do nasilenia tego stanu. W przypadku pacjentów wymagających przeprowadzenia zabiegów stomatologicznych nie istnieją dane, które potwierdziłyby, że przerwanie leczenia bisfosfonianem zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki.

Plan postępowania z pacjentami, u których wystąpi martwica kości szczęki powinien zostać ustalony w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym a stomatologiem lub chirurgiem szczękowym posiadającym doświadczenie w leczeniu martwicy kości szczęki.

Należy rozważyć czasowe przerwanie leczenia pamidronianem, aż do ustąpienia tego stanu oraz zminimalizować czynniki ryzyka martwicy kości szczęki, o ile jest to możliwe.

#### **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 zakażenia ucha.

#### **Bóle mięśniowo-stawowe**

Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu, wskazują na występowanie silnego i sporadycznie powodującego niesprawność bólu kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów leczonych bisfosfonianami. Jednak takie doniesienia nie były częste. Disodu pamidronian należy do tej kategorii leków. Czas pojawienia się objawów może być różny: od jednego dnia do kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia. U większości pacjentów objawy te ustępują po zakończeniu leczenia. Część pacjentów miała nawrót objawów po powtórным rozpoczęciu leczenia tym samym produktem leczniczym lub innym bisfosfonianem.

#### **Nietypowe złamania kości udowej**

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwanie 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 przeciężenia. 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 odstąpienie 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 być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Pamidronian nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży.

Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu leczniczego w populacji dzieci i młodzieży (<18 lat).

#### **Informacje dotyczące substancji pomocniczej**

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę maksymalną (90 mg), tzn. produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Jednakże, jeśli roztwór zwykłej soli (0,9% w/v roztwór chlorku sodu) jest stosowany do rozcieńczania disodu pamidronianu przed podaniem, dawka otrzymanego sodu będzie większa.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Równoczesne stosowanie z innymi bisfosfonianami, innymi produktami stosowanymi w hiperkalcemii i kalcytoniną może powodować hipokalcemię z towarzyszącymi objawami klinicznymi (parestezje, tężyżka, niedociśnienie tętnicze).

U pacjentów z ciężką hiperkalcemią, pamidronian był skutecznie stosowany w połączeniu z kalcytoniną i mitramycyną, co powodowało szybsze zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy.

Ponieważ pamidronian wiąże się z tkanką kostną, teoretycznie może zmieniać wyniki badania scyntygraficznego kości.

Nie obserwowano interakcji disodu pamidronianu z produktami leczniczymi stosowanymi powszechnie w terapii nowotworów.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania disodu pamidronianu z innymi, potencjalnie nefrotoksycznymi produktami leczniczymi.

Zaleca się zachowanie ostrożności, gdy podaje się pamidronian z lekami antyangiogennymi, ponieważ obserwowano zwiększenie częstości występowania martwicy kości szczęki u pacjentów leczonych jednocześnie tymi lekami.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim ryzyko zaburzeń czynności nerek może być większe, jeśli disodu pamidronian jest podawany jednocześnie szpiczakiem talidomidem.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### ***Ciąża***

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania pamidronianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały jednoznacznie działania teratogennego. Disodu pamidronian może stwarzać zagrożenie dla płodu i noworodka z uwagi na działanie farmakologiczne na homeostazę wapniową. Podanie pamidronianu zwierzętom w okresie całej ciąży, może powodować zaburzenia mineralizacji kości, zwłaszcza kości długich, co może prowadzić do ich kątownego skrzywienia.

Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. W związku z tym nie zaleca się stosowania pamidronianu u kobiet w ciąży, z wyjątkiem przypadków zagrażających życiu hiperkalcemii.

### ***Karmienie piersią***

Bardzo ograniczone dane wskazują, że stężenie pamidronianu w mleku kobiecym jest poniżej granicy wykrywalności. Dodatkowo, biodostępność po podaniu doustnym jest bardzo mała i w związku z tym całkowite wchłanianie pamidronianu przez dziecko karmione piersią jest nieistotne. W związku z potencjalnym znacznym wpływem pamidronianu na mineralizację kości, u kobiet otrzymujących disodu pamidronian nie zaleca się karmienia piersią.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Należy uprzedzić pacjentów, że po infuzjach disodu pamidronianu mogą wystąpić senność i (lub) zawroty głowy, w takich przypadkach pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać potencjalnie niebezpiecznych urządzeń mechanicznych czy podejmować czynności, których wykonanie może być niebezpieczne ze względu na osłabioną zdolność koncentracji.

## **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane disodu pamidronianu są zazwyczaj łagodne i przemijające. Najczęściej występujące działania niepożądane to bezobjawowa hipokalcemia z objawami grypopodobnymi i gorączką (zwiększenie ciepłoty ciała o  $>1^{\circ}\text{C}$  -  $2^{\circ}\text{C}$ , które może trwać do 48 godzin). Gorączka najczęściej przemija samoistnie i nie powoduje konieczności leczenia. Ostre objawy grypopodobne występują zazwyczaj tylko podczas pierwszej infuzji pamidronianu. Objawowa hipokalcemia występuje rzadko. Może również wystąpić miejscowe zapalenie tkanek miękkich w miejscu wstrzyknięcia, zwłaszcza podczas podawania największych dawek produktu leczniczego. Niezbyt często opisywano martwicę kości, głównie obejmującą żuchwę (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Częstość występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ , w tym pojedyncze przypadki); częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Działanie niepożądane, które były raportowane w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu pamidronianu do obrotu.

### *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:*

Bardzo rzadko: Nawrót opryszczki prostej i półpaśca

### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:*

Często: Niedokrwistość, małopłytkowość, limfocytopenia

Bardzo rzadko: Leukopenia

### *Zaburzenia układu immunologicznego:*

Niezbyt często: Reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne, skurcz oskrzeli (duszność), obrzęk (naczynioruchowy) Quinckego

Bardzo rzadko: Wstrząs anafilaktyczny

### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:*

Bardzo często: Hipokalcemia, hipofosfatemia

Często: Hypokaliemia, hipomagnezemia

Bardzo rzadko: Hiperkaliemia, hipernatremia

### *Zaburzenia układu nerwowego:*

Często: Objawowa hipokalcemia (parestezje, tężyczka), ból głowy, bezsenność, senność

Niezbyt często: Drgawki, pobudzenie, zawroty głowy, letarg

Bardzo rzadko: Dezorientacja, omamy wzrokowe

Częstość nieznana: Guz rzekomy mózgu

*Zaburzenia oka:*

Często: Zapalenie spojówek

Niezbyt często: Zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego)

Bardzo rzadko: Zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki, widzenie żółtych barw

Częstość nieznana: zapalenie tkanek oczodołu

*Zaburzenia ucha:*

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

*Zaburzenia serca:*

Bardzo rzadko: Niewydolność lewokomorowa (duszność, obrzęk płuc), zastoinowa niewydolność serca (obrzęki) z powodu przeciążenia płynami

Częstość nieznana: Migotanie przedsionków

*Zaburzenia naczyń:*

Często: Nadciśnienie tętnicze

Niezbyt często: Niedociśnienie tętnicze

*Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:*

Bardzo rzadko: Zespół ostrego wyczerpania oddechowego dorosłych, śródmiąższowe zapalenie płuc

*Zaburzenia żołądka i jelit:*

Często: Nudności, wymioty, brak łaknienia, ból brzucha, biegunka, zaparcia, zapalenie błony śluzowej żołądka

Niezbyt często: Niestrawność.

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Często: Wysypka

Bardzo rzadko: Świąd

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:*

Często: Przemijające bóle kostne, bóle stawowe, bóle mięśniowe, uogólnione bóle

Niezbyt często: Skurcze mięśni, martwica kości

Częstość nieznana: Martwica kości szczęki

**Martwica kości szczęki**

Zgłaszano przypadki martwicy kości (szczęki i żuchwy), przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem raka, leczonych produktami leczniczymi hamującymi resorpcję kości, takimi jak produkt leczniczy Pamisol (patrz punkt 4.4). Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię oraz kortykosteroidy i stwierdzono u nich oznaki miejscowego zakażenia, w tym zapalenia szpiku. Większość tych doniesień dotyczy pacjentów z rozpoznaniem raka, po ekstrakcji zębów lub innych zabiegach stomatologicznych.

*Zaburzenia nerek i układu moczowego:*

Niezbyt często: Ostra niewydolność nerek

Rzadko: Ogniskowe segmentowe zapalenie kłębuszków nerkowych, w tym zapadające, zespół nerczycowy.

Bardzo rzadko: Krwiomocz, pogorszenie istniejących chorób nerek, zaburzenia cewek nerkowych, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, nefropatia kłębuszkowa

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*

Bardzo często: Gorączka i objawy grypopodobne, czasami ze złym samopoczuciem, dreszczami, uczuciem zmęczenia i nagłym zaczerwienieniem twarzy



Często: Odczyny w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, stwardnienie, obrzęk, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył)

*Badania diagnostyczne:*

Często: Zwiększenie stężenia kreatyniny

Niezbyt często: Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, zwiększenie stężenia mocznika w surowicy

Liczne z tych działań niepożądanych mogą być związane z chorobą podstawową.

Po porównaniu działania kwasu zoledronowego (4 mg) i pamidronianu (90 mg) w jednym z badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania działania niepożądanego w postaci migotania przedsionków była większa w grupie otrzymującej pamidronian (12/556, 2,2%) niż w grupie otrzymującej kwas zoledronowy (3/563, 0,5%). We wcześniejszych badaniach klinicznych u pacjentek z osteoporozą po menopauzie zaobserwowano, że u pacjentek otrzymujących kwas zoledronowy (5 mg) migotanie przedsionków, które było ciężkim działaniem niepożądanym występowało częściej niż w grupie placebo (1,3% wobec 0,6%). Nie jest znany mechanizm powodujący zwiększenie częstości występowania migotania przedsionków powiązany z kwasem zoledronowym i pamidronianem.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania (niezbyt często): głównie u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych bisfosfonianami opisywano przypadki martwicy kości (zwłaszcza żuchwy). Wielu z pacjentów miało objawy miejscowego zakażenia, w tym zapalenia szpiku. W większości przypadków zgłoszenia dotyczyły pacjentów z nowotworami po ekstrakcji zębów lub innym zabiegu stomatologicznym. Martwica żuchwy ma wiele dobrze udokumentowanych czynników ryzyka, w tym rozpoznany rak, leczenie skojarzone (np. chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy) i choroby towarzyszące (np. niedokrwistość, koagulopatie, zakażenie, schorzenia jamy ustnej w wywiadzie). Chociaż nie można ustalić związku przyczynowo-skutkowego, zaleca się unikania zabiegów stomatologicznych, ponieważ proces gojenia może być przedłużony (patrz punkt 4.4). Dane wskazują na zwiększoną częstość zgłoszeń martwicy kości szczęki i żuchwy w zależności od typu guza (zaawansowany rak piersi, szpiczak mnogi).

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano następujące działania (rzadko): nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do klasy 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 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Brak danych dotyczących przedawkowania pamidronianu.

Należy uważnie kontrolować pacjentów, którzy otrzymali dawki większe niż zalecane. W przypadku znaczącej klinicznie hipokalcemii z parestezjami, tężyczką i zmniejszeniem ciśnienia tętniczego,

objawy mogą ustąpić po podaniu infuzji z glukonianu wapnia. Ostra hipokalcemia nie powinna wystąpić, jeśli stężenie wapnia w osoczu zmniejsza się stopniowo, przez kilka dni po leczeniu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki wpływające na mineralizację kości – bisfosfoniany;  
Kod ATC: M05B A03

Disodu pamidronian jest silnym inhibitorem osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej. *In vitro* wiąże się silnie z kryształkami hydroksyapatytu i hamuje zarówno formowanie się, jak i rozpuszczanie tych kryształków. Hamowanie osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej *in vivo*, może być przynajmniej częściowo zależne od wiązania się produktu leczniczego z mineralnymi składnikami tkanki kostnej.

Pamidronian hamuje dostęp prekursorów osteoklastów do kości. Jednak zasadniczy sposób działania *in vitro* i *in vivo* produktu leczniczego zależy od miejscowego i bezpośredniego hamowania resorpcji przez związane z tkanką kostną bisfosfoniany.

Badania doświadczalne wykazały, że pamidronian hamuje indukowaną przez nowotwory osteolizę, gdy podaje się go przed wszczepianiem lub w okresie przeszczepiania komórek nowotworowych. Hamujący wpływ disodu pamidronianu na hiperkalcemię w przebiegu chorób nowotworowych jest uwidoczniiony w zmianach biochemicznych polegających na zmniejszeniu stężenia wapnia i fosforanów w surowicy krwi oraz wtórnie na zmniejszeniu wydalania w moczu wapnia, fosforanów i hydroksyproliny.

Hiperkalcemia może powodować zmniejszenie objętości płynu pozakomórkowego oraz zmniejszenie współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR). Disodu pamidronian, przez zmniejszenie stężenia wapnia we krwi, poprawia przesączanie kłębuszkowe i zmniejsza zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy u większości pacjentów.

Badania kliniczne przeprowadzone u pacjentów z nowotworem piersi i przerzutami nowotworowymi do kości z przewagą procesów litycznych oraz u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w III stopniu zaawansowania z towarzyszącymi zmianami w kościach wykazały, że disodu pamidronian zapobiega powikłaniom ze strony układu kostnego (hiperkalcemia, złamania, radioterapia, operacje kości, ucisk na rdzeń kręgowy), opóźnia ich rozwój oraz zmniejsza bóle kości.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### *Wchłanianie:*

Disodu pamidronian podaje się w infuzji dożylniej, więc wchłanianie jest całkowite w momencie zakończenia infuzji.

#### *Dystrybucja:*

Stężenie pamidronianu w surowicy szybko zwiększa się po rozpoczęciu infuzji i gwałtownie zmniejsza się po jej zakończeniu. Okres półtrwania produktu leczniczego w osoczu wynosi około 0,8 godziny. Stężenie produktu leczniczego w stanie stacjonarnym występuje zatem w czasie infuzji trwającej dłużej niż około 2 do 3 godzin. Maksymalne stężenie pamidronianu w osoczu – 10 nmol/ml występuje po infuzji dożylniej 60 mg pamidronianu w ciągu więcej niż 1 godziny, a całkowity klirens osoczowy wynosi około 180 ml/min.

U zwierząt i u ludzi podobny odsetek dawki pozostaje w ustroju po podaniu każdej dawki disodu pamidronianu. Kumulacja pamidronianu w kościach nie jest więc ograniczona zdolnością wiązania i zależy wyłącznie od podanej dawki podczas całego okresu leczenia. Odsetek pamidronianu znajdującego się we krwi i związanego z białkami osocza jest względnie mały (około 54%), lecz zwiększa się, gdy stężenie wapnia w osoczu jest nieprawidłowo zwiększone.

#### *Wydalanie:*

Wydaje się, że pamidronian nie jest wydalany poprzez biotransformację. Po infuzji dożyłnej około 20 do 55% dawki występuje w ciągu 72 godzin w moczu w postaci niezmienionej. W trakcie badań eksperymentalnych wykazano, że nie wydalona część dawki produktu leczniczego pozostaje w ustroju. Odsetek dawki pozostający w ustroju nie zależy od wielkości dawki (w zakresie od 15 mg do 180 mg) i od szybkości infuzji (w zakresie od 1,25 mg/h do 60 mg/h). Na podstawie wydalania nerkowego pamidronianu obserwowano dwie fazy wydalania z okresem półtrwania wynoszącym około 1,6 i 27 godzin. Klirens nerkowy wynosi około 54 ml/min i można stwierdzić trend korelacji klirensu nerkowego z klirensem kreatyniny.

#### *Charakterystyka pacjentów:*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym z ciężkimi zaburzeniami) nie zgłoszono kumulacji pamidronianu w osoczu prowadzącej do klinicznych działań niepożądanych. Dlatego nie wydaje się konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z jakimkolwiek stopniem zaburzenia czynności nerek (jednakże, badania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są ograniczone (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania i 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Badania farmakokinetyczne u pacjentów z nowotworami wykazały, że nie występują różnice w osoczowym AUC pamidronianu pomiędzy pacjentami z prawidłową czynnością nerek oraz pacjentami z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min.), AUC pamidronianu było około 3 razy większe, niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >90 ml/min.).

Badania farmakokinetyczne wykazują, że dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z jakimkolwiek stopniem zaburzenia czynności nerek. Jednakże do czasu uzyskania dalszego doświadczenia, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zalecana dawka szybkości infuzji wynosi 22 mg/h.

Klirens wątrobowy i metaboliczny pamidronianu jest znikomy. Nie należy się spodziewać, że zaburzenia czynności wątroby mogą wpływać na farmakokinetykę disodu pamidronianu. Jednak disodu pamidronian wykazuje niewielki potencjał interakcji preparat-preparat na poziomie metabolicznym i wiązaniu z białkami osocza (patrz powyżej).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

U ciężarnych samic szczura, pamidronian przenikał przez barierę łożyskową i kumulował się w kościach płodu w podobny sposób jak u dorosłych zwierząt. Disodu pamidronian wydłużał czas ciąży i porodu u szczurów co skutkowało zwiększeniem śmiertelności młodych osobników. Podawanie dużych dawek dożylnych szczurom, powodowało występowanie objawów toksyczności u samic i zaburzenia rozwojowe u płodów (obrzęk płodu i skrócenie kości) oraz osłabione kostnienie. Spowodowane to było prawdopodobnie zmniejszeniem stężenia wapnia u samic. U ciężarnych królików, po zastosowaniu dawek dożylnych wywołujących objawy toksyczne u samic, obserwowano zwiększenie współczynnika resorpcji i osłabienie kostnienia, ale nie obserwowano działania teratogenne.

W badaniach na zwierzętach po podaniu dożylnym, obserwowano stały, niekorzystny wpływ leczenia w postaci znacznych zmiany w kanalikach nerkowych.

Pamidronian nie wykazał właściwości rakotwórczych podczas długotrwałych badań u szczurów i myszy.

Pamidronian nie wykazał właściwości genotoksycznych w badaniach dotyczących mutagenności.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE:**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Kwas fosforowy  
Roztwór sodu wodorotlenku  
Woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Pamidronian tworzy połączenia z kationami dwuwartościowymi i nie należy go dodawać do płynów infuzyjnych zawierających wapń.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Podczas użycia: Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną po rozcieńczeniu 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% glukozą przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany niezwłocznie za okres i warunki przechowywania produktu w trakcie używania odpowiada użytkownik; nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Po rozcieńczeniu – patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

*Pamisol 3 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji:*

fiolka z przezroczystego szkła o pojemności 5 ml; opakowanie zewnętrzne zawiera 5 fiolek;  
fiolka z przezroczystego szkła o pojemności 5 ml; opakowanie zewnętrzne zawiera 4 x (5 x 5 ml) fiolek.

fiolka z przezroczystego szkła o pojemności 10 ml; opakowanie zewnętrzne zawiera 1 fiolkę;  
fiolka z przezroczystego szkła o pojemności 10 ml; opakowanie zewnętrzne zawiera 4 x (1 x 10 ml) fiołki.

Nie wszystkie rodzaje wielkości opakowań mogą muszą znajdować się w obrocie.

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

Należy rozcieńczyć przed zastosowaniem. Informacje dotyczące zgodności z roztworami do infuzji znajdują się w punkcie 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu.

Stężenie disodu pamidronianu w roztworach do infuzji nie powinno przekraczać 90 mg/250 ml.

Należy stosować tylko czyste roztwory wolne od zanieczyszczeń.

Tylko do jednorazowego stosowania. Każdy nieużyty roztwór należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pamisol, 3 mg/ml - Pozwolenie Nr: 11690

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.06.2005.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.03.2012

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

26.02.2021