

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pamidronat medac 3 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 3 mg disodu pamidronianu (*Dinatrii pamidronas*) odpowiadającego 2,527 mg kwasu pamidronowego.

1 fiolka z 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 15 mg disodu pamidronianu.
1 fiolka z 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 30 mg disodu pamidronianu.
1 fiolka z 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 60 mg disodu pamidronianu.
1 fiolka z 30 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 90 mg disodu pamidronianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Przezroczysty i bezbarwny roztwór, bez widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pamidronat medac 3 mg/ml jest wskazany do leczenia chorób związanych ze zwiększoną aktywnością osteoklastów:

- hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową,
- zmian osteolitycznych u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości w przebiegu raka piersi,
- szpiczaka mnogiego w III stadium.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Hiperkalcemia wywołana przez nowotwór

Pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni za pomocą 0,9% w/v roztworu chlorku sodu przed i (lub) podczas podawania disodu pamidronianu (patrz punkt 4.4).

Całkowita dawka disodu pamidronianu użyta podczas leczenia zależy od początkowego stężenia wapnia w surowicy pacjenta. Poniższe wytyczne pochodzą z danych klinicznych dotyczących niekorygowanych wartości stężenia wapnia. Jednakże, dawki mieszczące się w podanych zakresach można stosować również dla wartości stężeń wapnia, skorygowanych stosownie do zawartości białka lub albumin u pacjentów nawodnionych.

Tabela 1

Początkowe stężenie wapnia w osoczu		Zalecana dawka całkowita disodu pamidronianu	Stężenie roztworu do infuzji	Maksymalna szybkość infuzji
(mmol/l)	(mg %) (mg/100ml)	(mg)	mg/ml	mg/h
< 3,0	< 12,0	15-30	30/125	22,5
3,0-3,5	12,0-14,0	30-60	30/125 60/250	22,5
3,5-4,0	14,0-16,0	60-90	60/250 90/500	22,5
> 4,0	> 16,0	90	90/500	22,5

Całkowitą dawkę disodu pamidronianu można podać w pojedynczej infuzji lub w kilku infuzjach w ciągu 2 – 4 kolejnych dni. Maksymalna dawka w cyklu leczenia wynosi 90 mg zarówno w cyklu pierwszym jak i w kolejnych cyklach powtarzanych. Większe dawki nie poprawiają odpowiedzi klinicznej.

Istotne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy obserwuje się na ogół 24 do 48 godzin od podania disodu pamidronianu, a normalizacja osiągana jest zazwyczaj w ciągu 3 do 7 dni. Jeżeli w tym okresie nie zostanie osiągnięte prawidłowe stężenie wapnia w surowicy, można podać kolejną dawkę. Czas trwania odpowiedzi może być różny u poszczególnych pacjentów, a leczenie można powtórzyć, w przypadku nawrotu hiperkalcemii. Dotychczasowe doświadczenia kliniczne sugerują, że skuteczność disodu pamidronianu może obniżać się w ciągu kolejnych cykli leczenia.

Zmiany osteolityczne w przebiegu szpiczaka mnogiego
Zalecana dawka wynosi 90 mg co 4 tygodnie.

Zmiany osteolityczne w przerzutach nowotworu do kości w przebiegu raka piersi
Zalecana dawka wynosi 90 mg co 4 tygodnie. Dawkę tę można w razie potrzeby podawać również w odstępach 3 tygodniowych, w razie konieczności podawania równocześnie z chemioterapią. Leczenie należy kontynuować, dopóki nie wystąpią oznaki istotnego pogorszenia się ogólnego stanu zdrowia pacjenta.

Wskazanie	Schemat leczenia	Roztwór do infuzji (mg/ml)	Szybkość infuzji (mg/h)
Przerzuty do kości	90 mg/2 h co 4 tygodnie	90/ 250	45
Szpiczak mnogi	90 mg/4 h co 4 tygodnie	90/ 500	22,5

Zaburzenie czynności nerek

Produktu Pamifos 3 mg/ml nie należy podawać pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), z wyjątkiem przypadków zagrażającej życiu hiperkalcemii wywołanej przez nowotwór, kiedy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz także punkt 4.4 oraz 5.2).

Podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów podawanych drogą dożylną, zalecane jest monitorowanie czynności nerek, na przykład poprzez kontrolę stężenia kreatyniny w surowicy przed podaniem każdej dawki disodu pamidronianu. U pacjentów otrzymujących disodu pamidronian z powodu przerzutów do kości lub szpiczaka mnogiego, u których widoczne jest pogorszenie czynności nerek, leczenie disodu pamidronianem należy przerwać do czasu powrotu czynności nerek do wartości obniżonych o $\leq 10\%$ w stosunku do wartości początkowej. To zalecenie oparto na badaniu klinicznym, w którym zaburzenia czynności nerek określano jako:

- U pacjentów z prawidłowym początkowym stężeniem kreatyniny, zwiększenie o 0,5 mg/dl.
- U pacjentów z nieprawidłowym początkowym stężeniem kreatyniny, zwiększenie o 1,0 mg/dl.

Badanie farmakokinetyczne prowadzone u pacjentów z nowotworem i prawidłową czynnością nerek lub z zaburzeniem czynności nerek wskazuje, że zmiana dawkowania nie jest konieczna w przypadku łagodnego (klirens kreatyniny 61 ml/min do 90 ml/min) do umiarkowanego (klirens kreatyniny 30 ml/min do 60 ml/min) zaburzenia czynności nerek. U takich pacjentów szybkość infuzji nie powinna przekraczać 90 mg/4h (około 20 – 22 mg/h).

Zaburzenie czynności wątroby

Badanie parametrów farmakokinetycznych wskazuje, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badania stosowania disodu pamidronianu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Z tego względu nie można podać szczególnych zaleceń dotyczących stosowania disodu pamidronianu u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności disodu pamidronianu u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Pamidronat medac 3 mg/ml jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji i dlatego przed użyciem zawsze musi być rozcieńczany niezawierającym wapnia roztworem do infuzji (0,9% chlorek sodu lub 5% glukoza). Sporządzony roztwór musi być podawany w powolnej infuzji (patrz także punkt 4.4).

Dane dotyczące zgodności z roztworami do infuzji, patrz punkt 6.6.

Szybkość infuzji nie powinna nigdy przekraczać 60 mg/godzinę (1 mg/min), a stężenie disodu pamidronianu w roztworze do infuzji nie może przekraczać 90 mg/250 ml. Dawkę 90 mg należy zwykle podawać w postaci 2-godzinnej infuzji w 250 ml roztworu do infuzji. U pacjentów ze szpiczakiem mnogim i pacjentów z hiperkalcemią wywołaną przez nowotwór, zaleca się, aby infuzja nie przekraczała dawki 90 mg w 500 ml podawanej przez 4 godziny. Aby zmniejszyć reakcje miejscowe w miejscu nakłucia, należy ostrożnie wprowadzić wenflon do stosunkowo dużej żyły.

Disodu pamidronian należy podawać pod nadzorem lekarza, w miejscu, gdzie możliwe jest monitorowanie działania klinicznego i biochemicznego. Pacjent leczony produktem Pamidronat medac 3 mg/ml powinien otrzymać ulotkę dla pacjenta i kartę ostrzeżeń dla pacjenta.

Należy używać wyłącznie świeżo sporządzonych i przezroczystych pozbawionych cząstek stałych roztworów!

4.3 Przeciwwskazania

Pamidronat medac 3 mg/ml jest przeciwwskazany w przypadku

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na inne bisfosfoniany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- karmienia piersią

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produktu leczniczego Pamidronat medac 3 mg/ml nigdy nie wolno podawać w postaci bolusa. Przed podaniem należy go zawsze rozcieńczać i podawać w powolnej infuzji dożylniej (patrz punkt 4.2).

Pacjentów należy ocenić przed podaniem produktu leczniczego Pamidronat medac 3 mg/ml w celu upewnienia się, że są odpowiednio nawodnieni. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów przyjmujących leki moczopędne.

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Pamidronat medac 3 mg/ml należy monitorować standardowe parametry metaboliczne związane z hiperkalcemią obejmujące stężenie wapnia i fosforanu w surowicy. Pacjenci po operacji tarczycy mogą mieć szczególną skłonność do rozwoju hipokalcemii spowodowanej względną niedoczynnością przytarczyc.

U niektórych pacjentów z wywołaną przez nowotwór hiperkalcemią występowały drgawki z powodu zaburzeń elektrolitowych związanych z chorobą podstawową i jej leczeniem.

U pacjentów z chorobami serca, szczególnie u osób w podeszłym wieku, dodatkowe przeciążenie podaniem roztworu soli fizjologicznej może wywołać niewydolność serca (niewydolność lewokomorową lub zastoinową niewydolność serca). Do rozwoju tych zaburzeń może przyczynić się również gorączka (objawy grypopodobne).

Pacjenci z niedokrwistością, leukopenią lub trombocytopenią powinni być poddawani regularnym badaniom hematologicznym.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sodu pamidronianu u dzieci i młodzieży (< 18 lat).

Produkt leczniczy zawiera 0,65 mmol sodu w maksymalnej dawce (90 mg); należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Niewydolność nerek

Ze stosowaniem bisfosfonianów, w tym produktu leczniczego Pamidronat medac 3 mg/ml, wiąże się toksyczne działanie na nerki objawiające się jako pogorszenie czynności nerek i potencjalna niewydolność nerek. U pacjentów po podaniu pierwszej dawki lub jednej dawki produktu leczniczego Pamidronat medac 3 mg/ml obserwowano pogorszenie czynności nerek, progresję do niewydolności nerek i dializy. Obserwowano pogorszenie czynności nerek (łącznie z niewydolnością nerek) po długotrwałym leczeniu produktem leczniczym Pamidronat medac 3 mg/ml u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Pamidronat medac 3 mg/ml jest wydalany głównie przez nerki w postaci niezmienionej (patrz punkt 5.2), dlatego też ryzyko działań niepożądanych dotyczących nerek może być większe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

W związku z ryzykiem klinicznie istotnego pogorszenia czynności nerek, które może rozwinąć się do niewydolności nerek, pojedyncza dawka produktu leczniczego Pamidronat medac 3 mg/ml nie powinna przekraczać 90 mg oraz należy przestrzegać zalecanego czasu podawania infuzji (patrz punkt 4.2).

Tak jak w przypadku innych bisfosfonianów podawanych dożylnie zaleca się monitorowanie czynności nerek, np. pomiar stężenia kreatyniny w surowicy przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego Pamidronat medac 3 mg/ml.

U pacjentów otrzymujących w długim okresie czasu częste infuzje produktu leczniczego Pamidronat medac 3 mg/ml przed każdym podaniem produktu należy kontrolować standardowe wskaźniki laboratoryjne oraz kliniczne wskaźniki czynności nerek, szczególnie u pacjentów z rozpoznąną chorobą nerek lub predyspozycją do wystąpienia zaburzenia czynności nerek (np. pacjenci ze szpiczakiem mnogim i (lub) hiperkalcemią wywołaną przez nowotwór).

U pacjentów otrzymujących Pamidronat medac 3 mg/ml w związku z przerzutami do kości lub szpiczakiem mnogim należy wstrzymać podanie dawki, w przypadku pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Nie należy podawać produktu Pamidronat medac 3 mg/ml z innymi bisfosfonianami, ponieważ nie badano łącznego działania takich produktów podawanych w skojarzeniu.

Niewydolność wątroby

Nie jest możliwe podanie szczególnych zaleceń dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, ponieważ nie ma dostępnych danych klinicznych dla tej grupy pacjentów (patrz punkt 4.2).

Suplementacja wapnia i witaminy D

W przypadku braku hiperkalcemii pacjenci z przewagą litycznych przerzutów do kości lub szpiczakiem mnogim, którym grozi niedobór wapnia lub witaminy D oraz pacjenci z chorobą Pageta kości, powinni otrzymywać doustną suplementację wapnia i witaminy D w celu zminimalizowania ryzyka hipokalcemii.

Martwica kości szczęki

W badaniach klinicznych oraz podczas obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów przyjmujących pamidronian notowano martwicę kości szczęki (ONJ).

Rozpoczęcie lub nowy kurs leczenia należy opóźnić u pacjentów, u których występują niewyleczone otwarte uszkodzenia tkanek miękkich w ustach, z wyjątkiem nagłych przypadków medycznych.

Zaleca się badanie uzębienia z odpowiednim zapobiegawczym leczeniem stomatologicznym oraz indywidualną ocenę korzyści i ryzyka przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka.

Podczas oceny ryzyka wystąpienia ONJ u danego pacjenta należy uwzględnić następujące czynniki ryzyka:

- siła działania bisfosfonianu (większe ryzyko w przypadku substancji silnie działających), droga podania (większe ryzyko po podaniu pozajelitowym) oraz łączna dawka bisfosfonianu;
- rak, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, koagulopatie, zakażenia), palenie tytoniu;
- jednoczesne terapie: chemioterapia, stosowanie inhibitorów angiogenezy (patrz punkt 4.5), radioterapia głowy i szyi, stosowanie kortykosteroidów;
- leczenie stomatologiczne w wywiadzie, niski poziom higieny jamy ustnej, choroby przyzębia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne (np. ekstrakcja zębów) oraz źle dopasowane protezy.

Każdego pacjenta należy zachęcać do utrzymywania higieny jamy ustnej, poddawania się regularnym przeglądom stomatologicznym oraz natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów związanych z jamą ustną, np. ruchomość zębów, ból, opuchlizna lub niegojenie się ran, lub obecność wydzieliny w trakcie leczenia produktem Pamidronat medac 3 mg/ml. W czasie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne można przeprowadzać jedynie po starannym rozważeniu i należy unikać przeprowadzania zabiegów blisko miejsca podawania pamidronianu.

U pacjentów, u których wystąpi martwica kości szczęki w czasie leczenia bisfosfonianami, stomatologiczne zabiegi chirurgiczne mogą pogorszyć stan pacjenta. Brak danych wskazujących, czy przerwanie podawania bisfosfonianów pacjentowi, u którego konieczne jest zastosowanie jakiegoś zabiegu stomatologicznego, zmniejsza zagrożenie martwicą kości szczęki.

Plan leczenia pacjentów, u których wystąpi ONJ, należy opracować przy bliskiej współpracy z lekarzem prowadzącym oraz stomatologiem lub chirurgiem szczękowym z doświadczeniem obejmującym ONJ.

Jeżeli to możliwe, należy rozważyć przerwanie leczenia pamidronianem do momentu ustąpienia schorzenia i eliminacji współistniejących czynników 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 zakażenia 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 być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Ból mięśniowo-szkieletowy

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano silne, a czasami nie do zniesienia bóle kości, stawów i (lub) mięśni. Jednak takie zgłoszenia zdarzały się rzadko. Ta kategoria produktów leczniczych obejmuje Pamidronat medac 3 mg/ml (disodu pamidronian do infuzji). Czas do wystąpienia objawów był różny i wynosił od jednego dnia do kilku miesięcy od rozpoczęcia podawania produktu leczniczego. U większości pacjentów objawy ustąpiły po przerwaniu podawania produktu. U podgrupy pacjentów objawy ponownie wystąpiły po wznowieniu podawania tego samego produktu leczniczego lub innego bisfosfonianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wystąpiły znaczące interakcje po podawaniu disodu pamidronianu równocześnie z powszechnie stosowanymi lekami przeciwnowotworowymi.

Nie należy stosować produktu Pamidronat medac 3 mg/ml jednocześnie z innymi bisfosfonianami (patrz także punkt 4.4.).

Jednoczesne stosowanie innych bisfosfonianów, innych leków zmniejszających stężenie wapnia i kalcytoniny może prowadzić do hipokalcemii i związanych z nią objawów klinicznych (parestezja, ciężyzka, hipotensja).

Stosowanie disodu pamidronianu w skojarzeniu z kalcytoniną u pacjentów z ciężką hiperkalcemią wywoływało efekt synergiczny w postaci przyspieszenia działania zmniejszającego stężenie wapnia w surowicy.

Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas stosowania disodu pamidronianu równocześnie z innymi produktami leczniczymi o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym.

Pacjentom ze szpiczakiem mnogim może zagrażać większe ryzyko zaburzeń czynności nerek w przypadku stosowania disodu pamidronianu w skojarzeniu z talidomidem.

Zaleca się ostrożność podczas podawania pamidronianu z produktami leczniczymi zapobiegającymi angiogenezie, gdyż zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ONJ u pacjentów leczonych jednocześnie tymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pamidronianu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie dostarczyły jednoznacznych dowodów na działanie teratogenne. Pamidronian może stwarzać ryzyko dla płodu lub noworodka poprzez swoje działanie farmakologiczne na homeostazę wapniową. Pamidronian podawany u zwierząt przez cały czas trwania ciąży może wywoływać zaburzenia mineralizacji kości, w szczególności kości długich, co prowadzi do zniekształceń kątowych.

Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane. Z tego względu, pamidronianu nie należy stosować u kobiet w okresie ciąży, z wyjątkiem przypadków hiperkalcemii zagrażającej życiu.

Karmienie piersią

Bardzo ograniczone doświadczenie wskazuje obecność pamidronianu w mleku kobiet karmiących piersią w stężeniach poniżej progu wykrywalności. Ponadto doustna biodostępność produktu jest mała, więc całkowite wchłanianie pamidronianu przez niemowlęta karmione piersią nie jest prawdopodobne. Jednak, w związku z bardzo ograniczonym doświadczeniem i możliwym istotnym działaniem pamidronianu na mineralizację kości, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia.

Płodność

Brak dostępnych danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy ostrzec pacjentów, że po infuzji produktu leczniczego Pamidronat medac 3 mg/ml może pojawić się uczucie senności i (lub) zawroty głowy, i w takich przypadkach nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych, obsługiwać potencjalnie niebezpiecznych maszyn ani wykonywać innych czynności, które mogą być niebezpieczne ze względu na obniżoną koncentrację.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane disodu pamidronianu są zazwyczaj łagodne i przemijające.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi jest bezobjawowa hipokalcemia i gorączka (wzrost temperatury ciała o 1–2°C), które zazwyczaj występują w ciągu pierwszych 48 godzin po infuzji. Gorączka zazwyczaj ustępuje samoistnie i nie wymaga leczenia.

Ostre reakcje grypopodobne występują z reguły tylko po podaniu pierwszej infuzji pamidronianu. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), szczególnie po podaniu największej dawki, rozwija się miejscowe zapalenie tkanek miękkich w miejscu podania infuzji.

Martwica kości szczęki:

Donoszono o przypadkach martwicy kości szczęki (żuchwy) głównie u pacjentów z rakiem, leczonych produktami leczniczymi blokującymi resorpcję kości, takimi jak Pamidronat medac 3 mg/ml (patrz punkt 4.4). Wielu z tych pacjentów poddawano również chemioterapii oraz leczeniu kortykosteroidami oraz występowały u nich objawy miejscowego zakażenia, w tym zapalenie szpiku. Większość tych doniesień dotyczy pacjentów z rakiem, u których przeprowadzono ekstrakcję zęba lub zastosowano inne chirurgiczne zabiegi stomatologiczne.

Migotanie przedsionków:

Podczas porównania działania zoledronianu (4 mg) i pamidronianu (90 mg) w jednym badaniu klinicznym, ilość przypadków wystąpienia działań niepożądanych w postaci migotania przedsionków była większa w grupie przyjmującej pamidronian (12/556, 2,2%) niż w grupie przyjmującej zoledronian (3/563, 0,5%). We wcześniejszym badaniu klinicznym obejmującym pacjentki z osteoporozą po menopauzie u pacjentek leczonych zoledronianem (5 mg) zaobserwowano podwyższone ryzyko wystąpienia poważnego działania niepożądanego, migotania przedsionków, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (1,3% w porównaniu do 0,6%). Nie jest znany mechanizm powodujący zwiększoną częstość występowania migotania przedsionków u pacjentów przyjmujących kwas zoledronowy lub pamidronian.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

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).

Działania niepożądane (Tabela 2) podano zgodnie z częstością występowania, na początku podano najczęściej występujące, zgodnie z następującą klasyfikacją: 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko:	Uaktywnienie wcześniej przebytego zakażenia opryszczką pospolitą, półpaścem
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Niedokrwistość, trombocytopenia, limfocytopenia
Bardzo rzadko:	Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często:	Reakcje uczuleniowe w tym reakcje anafilaktoidalne, skurcz oskrzeli/duszność, obrzęk (naczynioruchowy) Quinckiego
Bardzo rzadko:	Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Hipokalcemia, hipofosfatemia
Często:	Hipokaliemia, hipomagnezemia
Bardzo rzadko:	Hiperkaliemia, hipernatremia
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Objawowa hipokalcemia (parestezje, tężyczka), ból głowy, bezsenność, senność

Niezbyt często:	Napady drgawek, pobudzenie, zawroty głowy, letarg
Bardzo rzadko:	Stan splątania, omamy wzrokowe
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 na żółto
Częstość nieznana:	Zapalenie tkanek oczodołu
Zaburzenia serca	
Bardzo rzadko:	Niewydolność lewokomorowa (duszność, obrzęk płuc), zastoinowa niewydolność serca (obrzęk) związana z nadmiernym nawodnieniem
Częstość nieznana:	Migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często:	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko:	Zespół ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, biegunka, zaparcie, zapalenie błony śluzowej żołądka
Niezbyt często:	Dyspepsja
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Wysypka
Niezbyt często:	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Przemijający ból kości, ból stawów, ból mięśni
Niezbyt często:	Skurcze mięśni
Rzadko:	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej
Bardzo rzadko:	Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów)
Częstość nieznana:	Martwica kości szczęki
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często:	Ostra niewydolność nerek
Rzadko:	Ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych, w tym odmiana z zapadaniem, zespół nerczycowy
Bardzo rzadko:	Pogorszenie czynności nerek u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą nerek, krwiomocz, zaburzenia czynności kanalików nerkowych, cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek, nefropatia kłębuszkowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Gorączka i objawy grypopodobne, czasami z towarzyszącym uczuciem osłabienia, dreszczami, zmęczeniem i nagłym zaczerwienieniem twarzy
Często:	Reakcje w miejscu podania infuzji (ból, zaczerwienienie, obrzęk, stwardnienie, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył) uogólniony ból ciała
Badania diagnostyczne	

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

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, PL-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

Należy uważnie kontrolować pacjentów, którzy otrzymali dawki większe od zalecanych. W razie wystąpienia klinicznie istotnej hipokalcemii z parestezjami, tężyczką i hipotonią, ustąpienie objawów można osiągnąć poprzez infuzję glukonianu wapnia. Ostrej hipokalcemii nie należy się spodziewać podczas leczenia disodu pamidronianem, ponieważ stężenie wapnia w osoczu zmniejsza się stopniowo przez kilka dni po leczeniu.

Brak danych dotyczących przedawkowania disodu pamidronianu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty lecznicze wpływające na strukturę i mineralizację kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05 BA 03

Mechanizm działania

Disodu pamidronian, substancja czynna produktu Pamidronat medac, 3 mg/ml, jest silnym inhibitorem osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej. Wiąże się silnie z kryształami hydroksyapatytu i hamuje tworzenie i rozpuszczanie się tych kryształów *in vitro*. Hamowanie osteoklastycznej resorpcji kości *in vivo* prawdopodobnie odbywa się przynajmniej częściowo poprzez wiązanie się produktu ze składnikami mineralnymi tkanki kostnej.

Pamidronian hamuje przedostawanie się prekursorów osteoklastów do kości i w związku z tym ich indukowane przekształcanie się w dojrzałe, resorbujące osteoklasty. Jednakże, głównym mechanizmem działania *in vitro* i *in vivo* wydaje się być miejscowe i bezpośrednie działanie przeciwresorpcyjne bisfosfonianów związanych z kośćmi.

Badania doświadczalne wykazały, że pamidronian hamuje osteolizę wywołaną przez nowotwór, kiedy jest on podawany przed lub podczas wszczepienia lub przeszczepienia komórek nowotworu. Zmiany biochemiczne odzwierciedlające hamujące działanie disodu pamidronianu na wywołaną przez nowotwór hiperkalcemię cechuje zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy, a w drugim rzędzie zmniejszenie wydalania wapnia, fosforanów i hydroksyprowliny w moczu. Dawka 90 mg powoduje wyrównanie stężenia wapnia do wartości prawidłowych u ponad 90% pacjentów.

Wyrównanie stężenia wapnia w osoczu może również prowadzić do wyrównania stężenia hormonu przytarczyc w osoczu u odpowiednio nawodnionych pacjentów.

Stężenie białka związanego z hormonem przytarczyc (ang. Pthrp - Parathyroid hormone-related protein) w surowicy są odwrotnie skorelowane z odpowiedzią na pamidronian. Produkty lecznicze, które hamują reabsorpcję wapnia w kanalikach lub wydzielanie PTHrP, mogą pomóc w leczeniu pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie pamidronianem.

Hiperkalcemia może prowadzić do zmniejszenia objętości płynu pozakomórkowego i obniżenia współczynnika filtracji kłębuszkowej (ang. GFR - Glomerular Filtration Rate). Poprzez kontrolę hiperkalcemii, disodu pamidronian zwiększa wartość GFR i obniża podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy u większości pacjentów.

Podczas stosowania łącznie z ogólnoustrojowym leczeniem przeciwnowotworowym pamidronian zmniejsza występowanie działań niepożądanych ze strony układu kostnego, takich jak złamania kości inne niż złamanie trzonu kręgu, po radioterapii / leczeniu operacyjnym ze względu na powikłania kostne i wydłuża okres do wystąpienia pierwszych objawów ze strony układu kostnego. Pamidronian może również zmniejszać ból kostne u około 50% kobiet z zaawansowanym rakiem piersi i stwierdzonymi klinicznie przerzutami do kości. U kobiet z nieprawidłowym wynikiem tomografii kości, ale prawidłowym obrazem na zdjęciach rentgenowskich kości, głównym wskazaniem do leczenia powinien być ból.

Wykazano, że pamidronian łagodzi ból, zmniejsza ilość patologicznych złamań i konieczność stosowania radioterapii; koryguje hiperkalcemię i poprawia jakość życia pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem mnogim.

Meta-analiza dotycząca stosowania bisfosfonianów u > 1100 pacjentów ze szpiczakiem mnogim wykazała, że aby zapobiec jednemu złamaniu trzonu kręgu trzeba leczyć 10 pacjentów, a aby zapobiec odczuwaniu bólu przez jednego pacjenta trzeba leczyć 11 pacjentów, przy czym najlepsze wyniki obserwowano podczas zastosowania pamidronianu i kłodronianu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Pamidronian ma silne powinowactwo do tkanek uwapnionych i nie obserwuje się całkowitego wydalania pamidronianu z organizmu w okresie objętym badaniami doświadczalnymi. Tkanki uwapnione są zatem traktowane jako miejsce „pozornej eliminacji”.

Wchłanianie

Disodu pamidronian podawany jest w infuzji dożylniej. Z definicji, wchłanianie jest zakończone po zakończeniu infuzji.

Dystrybucja

Stężenie pamidronianu w osoczu zwiększa się gwałtownie po rozpoczęciu infuzji i zmniejsza się gwałtownie po jej zakończeniu. Pozorny okres półtrwania w osoczu wynosi około 0,8 godziny. Stężenia w stanie stacjonarnym osiągane są zatem podczas infuzji trwających dłużej niż około 2 – 3 godzin. Najwyższe stężenia pamidronianu w osoczu w wysokości około 10 nmol/ml osiągane są po podaniu dożylnym infuzji 60 mg przez 1 godzinę.

Podobny odsetek (około 50%) dawki jest zatrzymywany w organizmie po podaniu różnych dawek (30 mg – 90 mg) disodu pamidronianu, niezależnie od czasu trwania infuzji (4 lub 24 godziny). W związku z tym, kumulacja pamidronianu w tkance kostnej nie jest ograniczona zdolnością wiązania i zależy wyłącznie od całkowitej podanej dawki. Odsetek występującego w krążeniu pamidronianu związanego z białkami osocza jest stosunkowo niewielki (poniżej 50%) i zwiększa się w przypadku patologicznie podwyższonych stężeń wapnia.

Eliminacja

Pamidronian prawdopodobnie nie jest eliminowany na drodze biotransformacji. Po infuzji dożyłnej, około 20% do 55% dawki pamidronianu wydalane jest z moczem w ciągu 72 godzin, w postaci niezmienionej. W przedziale czasowym objętym badaniami doświadczalnymi pozostała część dawki jest zatrzymywana w organizmie. Na podstawie analizy wydalania pamidronianu z moczem można stwierdzić istnienie dwóch faz z pozornymi okresami półtrwania wynoszącymi około 1,6 i 27 godzin. Całkowity obserwowany klirens osoczowy i nerkowy wynosił odpowiednio 88 ml/min – 254 ml/min oraz 38 ml/min – 60 ml/min. Pozorny klirens osoczowy wynosi około 180 ml/min. Pozorny klirens nerkowy wynosi około 54 ml/min. Występuje tendencja do korelacji klirensu nerkowego z klirensem kreatyniny.

Charakterystyka u pacjentów

Klirens wątrobowy i metaboliczny pamidronianu jest nieistotny. Upośledzenie czynności wątroby nie powinno wpływać na farmakokinetykę disodu pamidronianu, jednakże wobec braku dostępnych danych klinicznych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, nie można podać szczególnych zaleceń dla tej grupy pacjentów. Produkt Pamidronat medac 3 mg/ml wykazuje niewielki potencjał do interakcji z innymi produktami leczniczymi, zarówno na poziomie metabolizmu, jak i na poziomie wiązania z białkami (patrz punkt 5.2 powyżej).

Badanie farmakokinetyczne przeprowadzone u pacjentów z nowotworami nie wykazało różnic w osoczowej wartości AUC (pole pod krzywą) pamidronianu pomiędzy pacjentami z prawidłową czynnością nerek i pacjentami z łagodnym do umiarkowanego upośledzeniem czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), wartość AUC pamidronianu była około 3 razy wyższa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny > 90 ml/min).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U ciężarnych samic szczura wykazano, że pamidronian przenika przez łożysko i gromadzi się w tkance kostnej płodu, w sposób podobny do obserwowanego u dorosłych zwierząt. Wykazano, że disodu pamidronian podawany doustnie w dawce dobowej 60 mg/kg (w przybliżeniu równoważna dawce 1,2 mg/kg po podaniu dożylnym) i większej (0,7 raza większa od dawki zalecanej u ludzi w pojedynczej infuzji dożyłnej), wydłuża okres ciąży i porodu u szczurów, zwiększając śmiertelność młodych.

W badaniach, w których ciężarnym szczurom podawano dożylnie disodu pamidronian, nie stwierdzono jednoznacznie działania teratogennego, chociaż duże dawki (12 i 15 mg/kg/dobę) powodowały wystąpienie działania toksycznego u matek i wad rozwojowych u płodu (obrzęk płodu i skrócenie kości), a dawki 6 mg/kg i większe powodowały zaburzenia kostnienia. Podawanie niższych dawek disodu pamidronianu dożylnie (1 – 6 mg/kg/dobę), zaburzało (zamartwica przedporodowa i toksyczne działania na płód) prawidłowy przebieg porodu u szczurów. Skutki te: nieprawidłowości rozwoju płodowego, przedłużenie okresu porodu i zmniejszony odsetek przeżywalności młodych były prawdopodobnie wywołane zmniejszonym stężeniem wapnia w surowicy matki.

U ciężarnych królików przeprowadzono badania wpływu wyłącznie małych dawek po podaniu dożylnym, ze względu na działanie toksyczne u matek. Podawanie największej stosowanej dawki (1,5 mg/kg/dobę) związane było ze zwiększoną szybkością resorpcji i zmniejszonym kostnieniem. Nie stwierdzono działania teratogennego.

Toksyczne działanie pamidronianu objawia się poprzez bezpośredni (cytotoksyczny) wpływ na narządy dobrze ukrwione, takie jak żołądek, płuca i nerki. W badaniach na zwierzętach, którym podawano produkt dożylnie, głównym i stałym działaniem niepożądanym było uszkodzenie cewek nerkowych.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Disodu pamidronian podawany codziennie, doustnie nie wykazywał działania rakotwórczego w trwających 80 tygodni oraz 104 tygodnie badaniach na myszach.

Disodu pamidronian disodowy nie wykazywał działania genotoksycznego w standardowym zestawie testów mutacji genowych i uszkodzeń chromosomalnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek (do ustalenia wartości pH)

Kwas solny (do ustalenia wartości pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Pamidronian tworzy kompleksy z dwuwartościowymi kationami i nie należy go dodawać do roztworów zawierających wapń do podawania dożylnego.

Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Roztwory disodu pamidronianu nie są rozpuszczalne w lipofilnych roztworach do żywienia pozajelitowego, np. w oleju sojowym.

6.3 Okres ważności

Nie otwarta fiolka: 4 lata.

Okres ważności po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu: trwałość chemiczna i fizyczna gotowego do użycia roztworu wynosi do 96 godzin w temperaturze 25°C.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej, produkt należy użyć natychmiast. W przypadku, gdy produkt nie zostanie użyty natychmiast, za okres i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Okres ten nie powinien być na ogół dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklane fiołki z bezbarwnego szkła (Ph. Eur., Typ 1) 5 ml/10 ml/20 ml/30 ml z korkami z gumy bromobutyłowej (Ph. Eur., Typ 1) i uszczelnieniem aluminiowym w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

1, 4 lub 10 fiołek zawierających 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Również dostępne w opakowaniach zbiorczych zawierających 4 opakowania jednostkowe, z których każde zawiera 1 fiołkę.

1, 4 lub 10 fiołek zawierających 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Również dostępne w opakowaniach zbiorczych zawierających 4 opakowania jednostkowe, z których każde zawiera 1 fiołkę.

1, 4 lub 10 fiołek zawierających 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Również dostępne w opakowaniach zbiorczych zawierających 4 opakowania jednostkowe, z których każde zawiera 1 fiołkę.

1, 4 lub 10 fiołek zawierających 30 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Również dostępne w opakowaniach zbiorczych zawierających 4 opakowania jednostkowe, z których każde zawiera 1 fiołkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed podaniem należy rozcieńczyć 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu. Stężenie disodu pamidronianu w roztworze do infuzji nie powinno przekraczać 90 mg/250 ml.

Nie używać roztworu, jeśli widoczne są w nim cząstki stałe.

Niewykorzystaną pozostałość produktu należy usunąć.

Produkt Pamidronat medac 3 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przeznaczony jest wyłącznie do jednokrotnego użycia.

Rozcieńczony roztwór do infuzji należy ocenić wizualnie i stosować wyłącznie przezroczyste roztwory bez widocznych, nierozpuszczalnych cząstek stałych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12236

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 kwietnia 2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2014

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

7.8.2020