

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pamidronate Disodium Mylan, 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, co odpowiada 2,53 mg kwasu pamidronowego.

1 fiolka z 10 ml jałowego koncentratu zawiera 30 mg Disodu pamidronianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda fiolka zawiera około 0,22 mmol (5,06 mg) sodu (w postaci wodorotlenku sodu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przezroczysty i bezbarwny roztwór

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie chorób związanych ze zwiększoną aktywnością osteoklastów:

- hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową,
- zmian osteolitycznych i bólu kości u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości w przebiegu raka sutka lub szpiczaka mnogiego,
- choroby Pageta kości.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

**Dawkowanie:**

**Dorośli i osoby starsze**

**Pacjenci z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową**

Konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjentów za pomocą roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9% w/v) przed i podczas *podawania* produktu leczniczego Pamidronate Disodium Mylan.

Całkowita dawka produktu Pamidronate Disodium Mylan użyta w cyklu leczenia zależy od początkowego stężenia wapnia w surowicy pacjenta. Poniższe wytyczne pochodzą z danych klinicznych dotyczących nieskorygowanych wartości stężenia wapnia. Jednakże dawki mieszczące się w podanych zakresach można stosować również przy wartościach stężeń wapnia skorygowanych stosownie do zawartości białka lub albumin u pacjentów nawodnionych.

Tabela 1. Zalecane dawki w zależności do stężeń wapnia w surowicy

Początkowe stężenie wapnia w surowicy		Zalecana dawka całkowita
(mmol/l)	(mg%)	(mg)
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

Całkowitą dawkę produktu leczniczego Pamidronate Disodium Mylan 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.

Znaczące zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy obserwuje się na ogół po upływie 24 do 48 godzin od podania produktu leczniczego Pamidronate Disodium Mylan, 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 pamidronian może być mniej skuteczny w ciągu kolejnych cykli leczenia.

#### **Zmiany w przerzutach nowotworu do kości z przewagą procesów litycznych i w przebiegu szpiczaka mnogiego**

Zalecana dawka pamidronianu dwusodowego w leczeniu zmian w przerzutach nowotworu do kości z przewagą procesów litycznych i przebiegu szpiczaka mnogiego to 90 mg, podawane w postaci pojedynczej infuzji co 4 tygodnie.

W przypadku pacjentów z przerzutami nowotworu do kości, otrzymujących chemioterapię co 3 tygodnie, dawkę tę można podawać również w odstępach 3-tygodniowych.

#### **Pacjenci z chorobą Pageta kości**

Zalecany cykl leczenia obejmuje podanie całkowitej dawki 180–210 mg podawanej w dawkach podzielonych, 30 mg co tydzień przez 6 kolejnych tygodni, albo 60 mg co drugi tydzień przez 6 tygodni. Doświadczenia zgromadzone do chwili obecnej wskazują, że wszelkie łagodne i przejściowe działania niepożądane (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane) występują na ogół po podaniu pierwszej dawki. Z tego powodu, w przypadku podawania dawek podzielonych wynoszących 60 mg, zaleca się rozpoczynanie leczenia od dawki początkowej wynoszącej 30 mg,

a następnie podawanie 60 mg co drugi tydzień (tzn. dawki całkowitej 210 mg). Każdą dawkę wynoszącą 30 mg lub 60 mg należy rozcieńczyć w odpowiednio 125 ml lub 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9% w/v), a szybkość infuzji nie powinna przekraczać 60 mg/godz. (1 mg/min). Ten schemat lub schemat obejmujący podawanie większych dawek, w zależności od stopnia ciężkości choroby, do maksymalnej dawki całkowitej wynoszącej 360 mg (w dawkach podzielonych 60 mg) można powtarzać co 6 miesięcy aż do uzyskania remisji choroby lub wystąpienia nawrotu.

### **Dzieci i młodzież:**

Brak jest doświadczeń klinicznych dotyczących podawania pamidronianu dwusodowego u dzieci i młodzieży. Z tego powodu zaleca się stosowanie produktu leczniczego Pamidronate Disodium Mylan wyłącznie u pacjentów dorosłych, do czasu uzyskania dalszych doświadczeń.

### **Sposób podawania:**

Produktu leczniczego Pamidronate Disodium Mylan nie wolno nigdy podawać w bolusie (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Koncentrat zawierający disodu pamidronian należy rozcieńczać w niezawierającym wapnia roztworze do infuzji (9 mg/ml [0,9% w/v] chlorku sodu lub 50 mg/ml [5% w/v] glukozy) i podawać powoli w infuzji.

Szybkość infuzji nie powinna nigdy przekraczać 60 mg/godz. (1 mg/min), a stężenie produktu leczniczego Pamidronate Disodium Mylan w roztworze do infuzji nie powinno przekraczać 90 mg/250 ml. Dawkę 90 mg należy zazwyczaj podawać w 2-godzinnej infuzji w 250 ml roztworu do infuzji. U pacjentów ze stwierdzonym zaburzeniem lub z podejrzeniem zaburzenia czynności nerek (np. pacjentów z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową lub ze szpiczakiem mnogim) zaleca się, aby szybkość infuzji nie przekraczała 90 mg w 500 ml podawanych w ciągu 4 godzin (patrz również punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania „Zaburzenia czynności nerek”). Aby zminimalizować miejscowe reakcje w miejscu podawania infuzji, należy uważnie wprowadzić kaniulę do żyły o odpowiednio dużej średnicy.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **Szczególne grupy pacjentów:**

#### **Zaburzenia czynności nerek**

Produktu leczniczego Pamidronate Disodium Mylan nie należy podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), z wyjątkiem przypadków zagrażającej życiu hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową, kiedy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Ze względu na ograniczone doświadczenia kliniczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek brak jest zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” oraz punkt 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne”).

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 produktu leczniczego Pamidronate Disodium Mylan. U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Pamidronate Disodium Mylan z powodu przerzutów do kości lub szpiczaka mnogiego, u których widoczne jest pogorszenie czynności nerek, leczenie produktem leczniczym Pamidronate Disodium Mylan należy przerwać, dopóki czynność nerek nie powróci do wartości mieszczących się w zakresie 10% odchylenia od wartości początkowej. Zalecenie to sformułowano w oparciu o wyniki badania klinicznego, w którym pogorszenie czynności nerek zdefiniowano w następujący sposób:

- w przypadku pacjentów z prawidłowym wyjściowym stężeniem kreatyniny - zwiększenie stężenia kreatyniny o 0,5 mg/dl,

- w przypadku pacjentów z nieprawidłowym wyjściowym stężeniem kreatyniny - zwiększenie stężenia kreatyniny o 1,0 mg/dl.

Badanie farmakokinetyczne przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobą nowotworową i prawidłową lub zaburzoną czynnością nerek wskazuje, że korekta dawki nie jest konieczna w przypadku łagodnego (klirens kreatyniny 61–90 ml/min) do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30–60 ml/min). W przypadku takich pacjentów szybkość infuzji nie powinna przekraczać 90 mg/4 godz. (około 20–22 mg/godz.).

### **Zaburzenia czynności wątroby**

Chociaż pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby wykazują wyższą średnią wartość AUC i Cmax w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby, nie uważa się tego za znaczące klinicznie. Ponieważ pamidronian podlega gwałtownej eliminacji z osocza niemal całkowicie do kości i ponieważ podawany jest w odstępach miesięcznych w leczeniu długotrwałym, nie oczekuje się kumulacji substancji czynnej. Z tego powodu w przypadku pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna korekta dawki (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne „Zaburzenia czynności wątroby”). Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). W tej populacji pacjentów pamidronian należy stosować ostrożnie.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

#### **Ogólne**

Produktu leczniczego Pamidronate Disodium Mylan nie wolno nigdy podawać w bolusie, ale należy go zawsze rozcieńczać i podawać w powolnej infuzji dożylniej (patrz punkt 4.2

Dawkowanie i sposób podawania).

Przed podaniem produktu leczniczego Pamidronate Disodium Mylan pacjenta należy ocenić i upewnić się, że jest odpowiednio nawodniony. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów otrzymujących środki moczopędne.

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Pamidronate Disodium Mylan należy monitorować standardowe parametry metaboliczne związane z hiperkalcemią, w tym stężenie wapnia i fosforanu w surowicy. Pacjenci po operacji tarczycy mogą mieć szczególną skłonność do rozwoju hipokalcemii spowodowanej względną niedoczynnością przytarczyc.

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).

U niektórych pacjentów z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową podanie produktu leczniczego wywoływało drgawki spowodowane zmianami elektrolitowymi związanymi z tą chorobą i jej skutecznym leczeniem.

Pacjenci z niedokrwistością, leukopenią lub małopłytkowością powinni być poddawani regularnej ocenie hematologicznej.

### **Szczególne grupy pacjentów**

#### **Zaburzenia czynności nerek**

Stosowaniem bisfosfonianów, w tym pamidronianu dwusodowego, wiązało się z toksycznością dla nerek objawiającą się pogorszeniem czynności nerek i potencjalną niewydolnością nerek. Pogorszenie czynności nerek, progresję do niewydolności nerek i dializy zgłaszano u pacjentów po podaniu dawki wstępnej lub pojedynczej dawki disodu pamidronianu. Pogorszenie czynności nerek (łącznie z niewydolnością nerek) zgłaszano również po długotrwałym leczeniu disodu pamidronianem pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Produkt leczniczy Pamidronate Disodium Mylan jest wydalany głównie przez nerki w postaci niezmienionej (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne), więc ryzyko reakcji niepożądanych ze strony nerek może być większe w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Ze względu na ryzyko znaczącego klinicznie pogorszenia czynności nerek, które może prowadzić do niewydolności nerek, pojedyncze dawki produktu leczniczego Pamidronate Disodium Mylan nie powinny przekraczać 90 mg. Należy również przestrzegać zalecanego czasu infuzji (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

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 produktu leczniczego Pamidronate Disodium Mylan.

U pacjentów otrzymujących częste, długotrwałe infuzje disodu pamidronianu, szczególnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą nerek lub predyspozycją do wystąpienia zaburzenia czynności nerek (np. pacjenci ze szpiczakiem mnogim i (lub) hiperkalcemią wywołaną przez nowotwór) należy przed podaniem każdej dawki disodu pamidronianu oceniać standardowe parametry laboratoryjne i kliniczne czynności nerek.

Jeżeli podczas leczenia produktem leczniczym Pamidronate Disodium Mylan z powodu przerzutów choroby nowotworowej do kości lub szpiczaka mnogiego nastąpi pogorszenie czynności nerek (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania), należy przerwać podawanie dawki.

Produktu leczniczego Pamidronate Disodium Mylan nie należy podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), z wyjątkiem przypadków zagrażającej życiu hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową, w których korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. (Patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania „Zaburzenia czynności nerek”). Ze względu na ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów

z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie można zalecać dawki, która powinna być stosowana

u tych pacjentów (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania” oraz punkt 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne”). Produktu leczniczego Pamidronate Disodium Mylan nie należy podawać

z innymi bisfosfonianami, ponieważ nie badano ich łącznego działania.

Dostępne są bardzo nieliczne doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania disodu pamidronianu u pacjentów poddawanych hemodializom.

### **Zaburzenia czynności wątroby**

Ze względu na brak dostępnych danych klinicznych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie można sformułować szczegółowych zaleceń dotyczących tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania oraz 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

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

Pacjenci bez hiperkalcemii, z przerzutami nowotworu do kości z przewagą procesów litycznych lub w przebiegu szpiczaka mnogiego, z ryzykiem niedoborów wapnia lub witaminy D (np. z powodu zaburzeń wchłaniania lub braku ekspozycji na światło słoneczne) oraz pacjenci z chorobą Pageta kości powinni przyjmować doustnie suplementy wapnia i witaminy D w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipokalcemii.

### **Martwica kości szczęki**

Martwicę kości szczęki zgłaszano przede wszystkim u pacjentów z chorobą nowotworową, leczonych bisfosfonami, w tym disodu pamidronianem. Wielu z tych pacjentów otrzymywało również chemioterapię i kortykosteroidy. U wielu występowały objawy miejscowego zakażenia, w tym zapalenie szpiku.

Doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu oraz dane z piśmiennictwa wskazują na większą częstość zgłoszeń martwicy kości szczęki w zależności od rodzaju guza (zaawansowany rak sutka, szpiczak mnogi) i stanu uzębienia (usunięcie zęba, choroba przyzębia, miejscowy uraz łącznie ze źle dopasowaną protezą zębową).

Pacjenci powinni dbać o higienę jamy ustnej. Przed leczeniem bisfosfonianami powinni zgłaszać się na badanie i profilaktyczne leczenie stomatologiczne.

Podczas leczenia pacjenci ci powinni w miarę możliwości unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. W przypadku pacjentów, u których podczas leczenia bisfosfonianami występuje martwica kości szczęki, zabieg chirurgii stomatologicznej może spowodować zaostrzenie choroby. Brak jest dostępnych danych, które mogłyby potwierdzić, czy przerwanie leczenia bisfosfonianami pacjentów wymagających zabiegów stomatologicznych zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki. Plan postępowania dla każdego pacjenta powinien być oparty na ocenie klinicznej potencjalnych korzyści w stosunku do ryzyka, przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego.

### **Ból mięśniowo-szkieletowy**

W doświadczeniach po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano ciężki i sporadycznie powodujący niesprawność ból kości, stawów i (lub) mięśni występujący u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany. Ta kategoria substancji czynnych obejmuje produkt leczniczy Pamidronate Disodium Mylan (disodu pamidronian do infuzji). Czas do wystąpienia objawów wahał się od jednego dnia do kilku miesięcy od rozpoczęcia podawania substancji czynnej, przy czym w większości przypadków objawy występowały w ciągu kilku dni. U większości pacjentów wystąpiło złagodzenie lub poprawa objawów po zaprzestaniu leczenia. U części pacjentów po ponownym włączeniu tej samej substancji czynnej lub innego bisfosfonianu następował nawrót objawów.

## **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 każdego pacjenta zgłaszającego się z takimi objawami należy zbadać czy występuje u niego niecałkowite złamanie kości udowej.

### Sód:

Ten produkt leczniczy zawiera około 0,22 mmoli sodu (5,06 mg) w fiolce w postaci wodorotlenku sodu, tzn. lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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

Nie obserwowano interakcji disodu pamidronianu z powszechnie stosowanymi lekami przeciwnowotworowymi.

Disodu pamidronian stosowano w skojarzeniu z kalcytoniną u pacjentów z ciężką hiperkalcemią, co prowadziło do działania synergistycznego i szybszego zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy.

Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego Pamidronate Disodium Mylan równocześnie z innymi produktami leczniczymi o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym.

W przypadku pacjentów ze szpiczakiem mnogim ryzyko zaburzeń czynności nerek może być większe w czasie podawania produktu leczniczego Pamidronate Disodium Mylan w skojarzeniu z talidomidem.

Pamidronian wiąże się z tkanką kostną, więc teoretycznie może zakłócać badanie scyntygraficzne kości.

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

### **Płodność**

Brak jest dostępnych stosownych danych.

### **Kobiety potencjalnie zdolne do posiadania potomstwa**

Kobiety potencjalnie zdolne do posiadania potomstwa muszą podczas leczenia stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji.

### ***Ciąża***

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania pamidronianu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie dostarczyły jednoznacznych dowodów na działanie teratogenne. Pamidronian podawany podczas całej ciąży może jednak zaburzać mineralizację kości u potomstwa zwierząt (patrz punkt 5.3). Pamidronian może stwarzać ryzyko dla płodu lub noworodka poprzez swoje działanie farmakologiczne na homeostazę wapniową. Nie jest znane potencjalne ryzyko dla ludzi. Z tego względu, pamidronianu nie należy stosować u kobiet podczas ciąży, z wyjątkiem przypadków hiperkalcemii zagrażającej życiu.

### ***Karmienie piersią***

Bardzo ograniczone dane wskazują, że stężenie pamidronianu w mleku ludzkim jest niższe od granicy wykrywania. Ponadto dostępność po podaniu doustnym jest słaba, dlatego mało prawdopodobne jest wchłanianie całej dawki pamidronianu przez niemowlę karmione piersią. Jednak ze względu na niezwykle ograniczone doświadczenia i potencjalnie znaczący wpływ pamidronianu na mineralizację kości nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia.

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

Należy ostrzec pacjentów, że po infuzji produktu leczniczego Pamidronate Disodium Mylan może pojawić się uczucie senności i (lub) zawroty głowy. 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 produktu leczniczego Pamidronate Disodium Mylan są zazwyczaj łagodne i przemijające. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są bezobjawowa hipokalcemia i gorączka (zwiększenie temperatury ciała o 1–2°C), które pojawiają się zazwyczaj w ciągu pierwszych 48 godzin po infuzji. Gorączka zazwyczaj ustępuje samoistnie i nie wymaga leczenia.

*Działania niepożądane (Tabela 2) zostały pogrupowane według częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących, zgodnie z następującą konwencją: Szacowana częstość: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $\geq 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ , w tym pojedyncze doniesienia), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).*

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu pamidronianu do obrotu zgłaszano opisane poniżej działania niepożądane. Ze względu na fakt, że zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu dotyczą populacji o nieznanej wielkości i podlegają czynnikom zakłócającym, nie da się w sposób wiarygodny oszacować ich częstości (którą z tego powodu zaklasyfikowano jako nieznaną) ani ustalić związku przyczynowego z ekspozycją na lek.

### **Tabela 2 Niepożądane reakcje na lek**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>
-------------------------------------------



Bardzo rzadko:	uczynnienie zakażenia wirusem <i>Herpes simplex</i> , uczynnienie zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Często:	niedokrwistość, małopłytkowość, limfocytopenia
Bardzo rzadko:	leukopenia.
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często:	reakcje alergiczne w tym reakcje rzekomoanafilaktyczne skurcz oskrzeli/duszność, obrzęk Quincke'go (naczynioruchowy).
Bardzo rzadko:	wstrząs anafilaktyczny
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często:	hipokalcemia, hipofosfatemia
Często:	hipokaliemia, hipomagnezemia
Bardzo rzadko:	hiperkaliemia, hipernatremia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często:	objawowa hipokalcemia (tężyczka, parestezje), ból głowy, bezsenność, senność
Niezbyt często:	drgawki, ospałość, pobudzenie, zawroty głowy.
Bardzo rzadko:	splątanie, omamy wzrokowe.
<b>Zaburzenia oka</b>	
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
Nieznana	zapalenie gałki ocznej
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często	migotanie przedsionków
Bardzo rzadko:	niewydolność lewej komory (duszność, obrzęk płuc), zastoinowa niewydolność serca (obrzęk) z powodu nadmiernego nawodnienia
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo rzadko:	zespół ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowa choroba płuc
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	niedociśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często:	nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, biegunka, zaparcie, zapalenie błony śluzowej żołądka
Niezbyt często:	niestrawność
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często:	wysypka

Niezbyt często:	świąd
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Często:	przemijający ból kości, ból stawów, ból mięśni, ból uogólniony
Niezbyt często:	skurcze mięśni, martwica kości
Częstość nieznaną:	ciężki i sporadycznie powodujący niesprawność ból kości, stawów i (lub) mięśni, martwica kości szczęki, nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Niezbyt często:	ostra niewydolność nerek
Rzadko:	ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych, w tym odmiana z zapadaniem się naczyń włosowatych, zespół nerczycowy
Bardzo rzadko:	pogorszenie wcześniejszej choroby nerek, krwimocz, zaburzenia czynności kanalików nerkowych
Częstość nieznaną:	cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, nefropatia kłębuszkowa
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często:	gorączka i objawy grypopodobne, czasami z towarzyszącym uczuciem złego samopoczucia, sztywnością mięśni, zmęczeniem i uderzeniami gorąca
Częste:	reakcje w miejscu infuzji: ból, zaczerwienienie, obrzęk, stwardnienie; zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Bardzo często:	zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi
Niezbyt często:	nieprawidłowe wyniki wskaźników badań czynnościowych wątroby, zwiększone stężenie mocznika we krwi

### Opis wybranych reakcji niepożądanych (oznaczenia klas)

Migotanie przedsionków: podczas porównania działania kwasu zoledronowego (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 kwas zoledronowy (3/563, 0,5 %). We wcześniejszym badaniu klinicznym obejmującym pacjentki z osteoporozą po menopauzie, u pacjentek leczonych kwasem zoledronowym (5 mg) zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia poważnego działania niepożądanego, migotania przedsionków, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (1,3 % w porównaniu do 0,6 %). W kilku badaniach dotyczących innych bisfosfonianów zgłaszano również odosobnione przypadki wyższej częstości występowania migotania przedsionków. Nie jest znany mechanizm powodujący tę zwiększoną częstość występowania migotania przedsionków w odosobnionych badaniach u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, w tym disodu pamidronianu.

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* Zgłaszano przypadki nietypowego złamania podkrętarzowego i trzonu kości udowej przy przyjmowaniu bisfosfonianów (działanie niepożądane leków należących do tej klasy), w tym disodu pamidronianu.

*Martwica kości szczęki:* martwicę kości (przede wszystkim szczęki) zgłaszano głównie u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych bisfosfonami, w tym disodu pamidronianem. U wielu z tych pacjentów występowały objawy miejscowego zakażenia, w tym zapalenia kości i szpiku, a większość zgłoszeń dotyczy pacjentów z chorobą nowotworową po usunięciu zęba lub innych zabiegach chirurgii stomatologicznej. Martwica kości szczęki ma wiele dobrze udokumentowanych czynników ryzyka, w tym rozpoznanie choroby nowotworowej, jednocześnie stosowane terapie (np. chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy) i choroby towarzyszące (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenia, wcześniej występujące choroby jamy ustnej).

Chociaż nie ustalono związku przyczynowego, należy unikać zabiegów chirurgii stomatologicznej ze względu na możliwość przedłużonego gojenia (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Dane wskazują na większą częstość zgłoszeń martwicy kości szczęki przy niektórych rodzajach guza (zaawansowany rak sutka, szpiczak mnogi).

#### **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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Należy uważnie kontrolować pacjentów, którzy otrzymali dawki większe od zalecanych. W razie wystąpienia klinicznie istotnej hipokalcemii z parestezjami, tężyczką i niedociśnieniem tętniczym, ustąpienie objawów można osiągnąć poprzez infuzję glukonianu wapnia.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, bisfosfoniany

Kod ATC: M05B A 03

Disodu pamidronian, substancja czynna produktu Pamidronate Disodium Mylan, 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 tkanki kostnej *in vivo* prawdopodobnie odbywa się przynajmniej częściowo poprzez wiązanie się produktu ze składnikami mineralnymi tkanki kostnej.

Pamidronian hamuje dostęp prekursorów osteoklastów do kości. Jednakże, głównym mechanizmem działania *in vitro* i *in vivo* wydaje się być miejscowe i bezpośrednie działanie przeciwresorpcyjne bisfosfonianów związanych z tkanką kostną.

Badania doświadczalne wykazały, że pamidronian hamuje osteolizę wywołaną przez nowotwór, kiedy jest on podawany przed wszczepianiem lub podczas wszczepienia lub przeszczepienia

komórek nowotworu. Zmiany biochemiczne odzwierciedlające hamujące działanie produktu leczniczego Pamidronate Disodium Mylan na wywołaną przez nowotwór hiperkalcemię cechuje zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy, oraz wtórnie zmniejszenie wydalania wapnia, fosforanów i hydroksyprowiny w moczu.

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

Badania kliniczne z udziałem pacjentów z rakiem sutka i zmianami w przerzutach nowotworu do kości z przewagą procesów litycznych lub w przebiegu szpiczaka mnogiego wykazały, że disodu pamidronian zapobiega zdarzeniom dotyczącym układu szkieletowego lub opóźnia ich wystąpienie (hiperkalcemia, złamania, radioterapia, zabieg chirurgiczny kości, kompresja rdzenia kręgowego) i zmniejsza nasilenie bólu kości.

Choroba Pageta kości, którą charakteryzuje obecność miejscowych obszarów zwiększonej resorpcji kości i tworzenia się jakościowych zmian obejmujących przebudowę kości, odpowiada dobrze na leczenie disodu pamidronianem. W badaniu scyntygraficznym kości wykazano kliniczną i biochemiczną remisję choroby, zmniejszenie stężenia hydroksyprowiny w moczu i fosfatasy zasadowej w surowicy oraz poprawę w zakresie objawów.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Charakterystyka ogólna

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 całkowite po zakończeniu infuzji.

### Dystrybucja

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

U zwierząt i ludzi podobny odsetek dawki jest zatrzymywany w organizmie po podaniu każdej dawki disodu pamidronianu. 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 (około 54%) i zwiększa się w przypadku patologicznie podwyższonych stężeń wapnia.

### Eliminacja

Pamidronian prawdopodobnie nie jest eliminowany na drodze biotransformacji i jest niemal całkowicie wydalany z moczem. Po infuzji dożylniej, 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. Odsetek dawki pozostającej w organizmie nie zależy ani od dawki (w zakresie 15–180 mg) ani od szybkości infuzji (w zakresie 1,25–60 mg/godz.). Na podstawie analizy wydalania

pamidronianu z moczem można stwierdzić istnienie dwóch faz z pozornymi okresami półtrwania wynoszącymi około 1,6 i 27 godzin. 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 nie mają istotnego znaczenia. Produkt leczniczy Pamidronate Disodium Mylan wykazuje niewielki potencjał do interakcji z innymi lekami, zarówno na poziomie metabolizmu, jak i na poziomie wiązania z białkami (patrz powyżej).

#### **Szczególne grupy pacjentów**

##### **Zaburzenia czynności wątroby**

Farmakokinetykę pamidronianu badano u pacjentów płci męskiej z chorobą nowotworową, zagrożonych przerzutami do kości, z prawidłową czynnością wątroby (n=6) oraz łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (n=9). Każdy pacjent otrzymywał pojedynczą dawkę 90 mg disodu pamidronianu w infuzji trwającej 4 godziny. Obserwowano statystycznie znamiennej różnicę farmakokinetyki pomiędzy pacjentami z prawidłową i zaburzoną czynnością wątroby. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby wyższe były średnie wartości AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu) (39,7%) i Cmax (28,6%). Różnicy tej nie uznano za znaczącą klinicznie. Średni współczynnik oparty na parametrze transformowanym logarytmicznie pacjentów z zaburzoną i prawidłową czynnością wątroby wynosił 1,38 (90% CI 1,12–1,70, p=0,02) dla AUC i 1,23 (90% CI 0,89–1,70, p=0,27) dla Cmax. Niezależnie od tego pamidronian był szybko eliminowany z osocza. Po upływie 12–36 godzin po infuzji produktu leczniczego substancji czynnej nie wykrywano u pacjentów. Ze względu na to, że produkt leczniczy Pamidronate Disodium Mylan podaje się co miesiąc, nie oczekuje się kumulacji substancji czynnej. Nie zaleca się żadnych zmian schematu dawkowania produktu leczniczego Pamidronate Disodium Mylan u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

##### **Zaburzenia czynności nerek**

Badanie farmakokinetyczne przeprowadzone u pacjentów z nowotworami nie wykazało różnic w osoczowej wartości AUC pamidronianu pomiędzy pacjentami z prawidłową czynnością nerek i pacjentami z łagodnym do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), wartość AUC pamidronianu była około 3 razy większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny > 90 ml/min). Ze względu na ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek nie można zalecać dawki, która powinna być stosowana u tych pacjentów (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania” oraz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

### **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. Podczas podawania przez cały okres ciąży zwierząt pamidronian może spowodować zaburzenia mineralizacji kości, szczególnie kości długich, prowadzące do zniekształceń kątowych. 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 razy większa od dawki zalecanej u ludzi w pojedynczej infuzji dożylnym), 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 jednak działania teratogennego.

Toksyczne działanie pamidronianu charakteryzuje się bezpośrednim (cytotoksycznym) wpływem 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 kanalików nerkowych.

#### *Karcynogeneza i mutageneza*

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Sodu wodorotlenek  
Kwas fosforowy  
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.

### **6.3 Okres ważności**

Okres ważności nieotwartej fiolki:

3 lata.

W użyciu: stabilność chemiczna i fizyczna po rozcieńczeniu pamidronianu dwusodowego 3 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, w roztworze do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), w roztworze do wstrzykiwań chlorku sodu 4,5 mg/ml (0,45%) oraz w roztworze do wstrzykiwań glukozy 50 mg/ml (5%) utrzymuje się w temperaturze 25°C przez 24 godziny.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu lub rozcieńczeniu. Jeżeli nie zostanie on zużyty natychmiast, za okres i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. W normalnych warunkach nie przekraczałyby one 24 godzin przechowywania w temperaturze 25°C, chyba że otwarcie i

rozcieńczanie zostało przeprowadzone w kontrolowanych oraz zweryfikowanych, aseptycznych warunkach.

#### **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**

Fiolka ze szkła (typu I) z korkiem z gumy bromobutyłowej i uszczelnieniem aluminiowym typu flip off.

##### Wielkości opakowań:

1 fiolka z 10 ml

2 fiolki z 10 ml

4 fiolki z 10 ml

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 wolnym od wapnia roztworem do infuzji (9 mg/ml [0,9% w/v] chlorku sodowego, 4,5 mg/ml [0,45% w/v] chlorku sodowego lub 50 mg/ml (5% w/v) glukozy).

Stężenie pamidronianu dwusodowego w roztworze do infuzji nie powinno przekraczać 90 mg/250 ml.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy wyrzucić niezwłocznie po pierwszym zastosowaniu.

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

Mylan S.A.S  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francja

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

21924

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

11/06/2014

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

**08/2015**