

## **ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

### **Pamitor,**

15 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,

*Dinatrii pamidronas*

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest Pamitor i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pamitor
3. Jak stosować lek Pamitor
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pamitor
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest Pamitor i w jakim celu się go stosuje**

Substancja czynna leku Pamitor należy do grupy leków zwanych bisfosfonianami, działającymi na składniki mineralne kości. Bisfosfoniany hamują proces resorpcji kości, dzięki czemu równowaga między ciągłym tworzeniem kości a jej resorpcją jest przesunięta w kierunku procesu tworzenia kości.

Pamitor stosuje się w leczeniu następujących stanów związanych ze zwiększoną aktywnością komórek odpowiedzialnych za resorpcję kości:

- przerzuty nowotworowe do kości i szpiczak mnogi (nowotwór szpiku kostnego);
- zwiększone stężenie wapnia we krwi (hiperkalcemia) z powodu chorób nowotworowych;
- choroba Pageta kości (przewlekła choroba kości o nieznanym pochodzeniu, występująca u osób w podeszłym wieku).

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pamitor**

##### **Kiedy nie stosować leku Pamitor**

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na pamidronian lub inne bisfosfoniany lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6.);
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią;

##### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Leku Pamitor nie należy podawać w postaci jednorazowego, szybkiego wstrzyknięcia (bolus), ale zawsze powinien być rozcieńczony i podawany w powolnej infuzji dożylniej.

Nie należy podawać leku Pamitor z płynami infuzyjnymi zawierającymi wapń.

Nie należy podawać leku Pamitor do tętnicy.

W przypadku zaburzeń czynności nerek, szybkość infuzji należy zmniejszyć.

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby. Z tego względu nie można podać zaleceń dla tej grupy pacjentów.

*Pacjenci w trakcie leczenia stomatologicznego lub planujący zabieg z zakresu chirurgii szczękowej, np. ekstrakcję zęba, powinni powiedzieć lekarzowi o stosowaniu leku Pamitor.*

Pacjenci, u których w trakcie stosowania leku Pamitor pojawił się jakiegokolwiek ból w obrębie uda, biodra lub pachwiny, powinni poinformować o tym lekarza.

### **Dzieci i młodzież**

Leku Pamitor nie stosowano dotychczas u dzieci. Do momentu uzyskania wystarczających danych klinicznych, Pamitor można stosować jedynie u osób dorosłych.

### **Pamitor a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Inne leki mogą wpływać na działanie leku Pamitor lub Pamitor może wpływać na działanie innych leków.

- Nie obserwowano interakcji z lekami stosowanymi powszechnie w terapii nowotworów.
- Stosowanie leku Pamitor jednocześnie z kalcytoniną u pacjentów ze znacznie zwiększonym stężeniem wapnia we krwi może powodować nasilenie działania leku prowadzące do zbyt szybkiego zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy.
- Substancja czynna leku Pamitor wiąże się z mineralnymi składnikami kości i tym samym może wpływać na wyniki scyntygrafii kości (badanie radiologiczne).
- Leku Pamitor nie należy podawać z innymi bisfosfonianami, ponieważ nie zbadano skutków takiego leczenia.
- Nie należy podawać leku Pamitor z płynami infuzyjnymi zawierającymi wapń.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pamidronianu u kobiet w ciąży. Z tego powodu, nie należy stosować leku Pamitor u kobiet w ciąży, z wyjątkiem przypadków zwiększonego stężenia wapnia we krwi, zagrażającego życiu.

Brak danych dotyczących ilości leku Pamitor wydzielanego do mleka karmiących kobiet. Z tego powodu leku Pamitor nie należy stosować w czasie karmienia piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Rzadko, bezpośrednio po podaniu leku może wystąpić senność i (lub) zawroty głowy.

W takich przypadkach nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych lub wykonywać innych czynności związanych z ryzykiem spowodowania wypadku.

## **3. Jak stosować Pamitor**

Podawanie leku Pamitor jest skomplikowane i powinno odbywać się wyłącznie w warunkach szpitalnych przez pracowników służby zdrowia.

Lek podaje się w powolnej infuzji dożylniej po rozcieńczeniu go roztworem chlorku sodu 0,9 % lub roztworem glukozy 5%.

### ***Dorośli oraz osoby w podeszłym wieku***

#### ***Przerzuty nowotworowe do kości i szpiczak mnogi związane głównie z resorpcją kości***

W leczeniu przerzutów nowotworowych do kości i w szpiczaku mnogim zalecane dawkowanie leku Pamitor wynosi 90 mg w pojedynczej infuzji co 4 tygodnie.

U pacjentów z przerzutami do kości, którzy poddawani są chemioterapii w odstępach 3-tygodniowych, można podawać lek Pamitor również z zachowaniem 3-tygodniowych odstępów.

#### ***Zwiększone stężenie wapnia we krwi z powodu chorób nowotworowych***

Przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia pacjent musi być odpowiednio nawodniony.

Dawka całkowita, którą należy podać podczas jednej kuracji, zależy od stężenia wapnia w surowicy pacjenta przed rozpoczęciem kuracji.

Całkowita dawka leku Pamitor może być podana zarówno w jednej infuzji, jak również w kilku infuzjach w ciągu następujących po sobie 2 do 4 dni. Maksymalna dawka na pełną kurację wynosi 90 mg, zarówno w pierwszym cyklu, jak i w kolejnych powtarzanych cyklach.

Zwykle po 24 do 48 godzinach od podania leku Pamitor obserwuje się zmniejszenie stężenia wapnia w osoczu, a prawidłowe stężenie (normalizacja) osiągane jest zazwyczaj w ciągu 3 do 7 dni. Jeśli stężenie wapnia nie zmniejszy się do wartości prawidłowych, leczenie można powtórzyć. Czas potrzebny do osiągnięcia prawidłowego stężenia wapnia we krwi po rozpoczęciu leczenia lekiem Pamitor może różnić się u poszczególnych pacjentów, a kurację można powtórzyć w przypadku ponownego zwiększenia stężenia wapnia we krwi.

Skuteczność leku Pamitor zmniejsza się wraz z ilością stosowanych kuracji.

#### Choroba Pageta (kości):

Zalecana dawka całkowita w na jeden cykl leczenia lekiem Pamitor wynosi od 180 do 210 mg. Lek można podać w 6 pojedynczych dawkach po 30 mg raz na tydzień lub w 3 pojedynczych dawkach po 60 mg co drugi tydzień.

W przypadku stosowania pojedynczych dawek po 60 mg, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki początkowej 30 mg.

O ile lekarz uzna to za konieczne, leczenie można powtórzyć po upływie 6 miesięcy.

#### ***Dzieci i młodzież***

Nie ma doświadczenia klinicznego ze stosowaniem pamidronianu u dzieci.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Pamitor**

Objawy przedawkowania to: gorączka, niskie ciśnienie krwi, drgawki ze zmniejszeniem stężenia wapnia we krwi, zaburzenia percepcji narządów zmysłów. W takich przypadkach lekarz zastosuje odpowiednie leczenie wspomagające.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane po podaniu leku Pamitor mają zazwyczaj charakter łagodny i przemijający. Najczęstszym z nich są bezobjawowe zmniejszenie stężenia wapnia we krwi i gorączka (zwiększenie temperatury ciała o 1°C do 2°C), które występują zwykle w ciągu pierwszych 48 godzin od pierwszej infuzji. Gorączka najczęściej ustępuje samoistnie i nie powoduje konieczności leczenia. Objawowe zmniejszenie stężenia wapnia występuje rzadko.

Działania niepożądane wymieniono według częstości występowania określonej następująco:

|                                                |                                                                |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Bardzo często ( $\geq 1/10$ ):                 | występuje u co najmniej 1 na 10 leczonych pacjentów            |
| Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ):           | występuje u 1 do 10 na 100 leczonych pacjentów                 |
| Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ ): | występuje u 1 do 10 na 1000 leczonych pacjentów                |
| Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ ):   | występuje u 1 do 10 na 10 000 leczonych pacjentów              |
| Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ):               | występuje u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów                    |
| Nieznane                                       | częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych |

#### *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*

Bardzo rzadko: uczynnienie wirusa opryszczki, uczynnienie wirusa półpaśca

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Często: niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby limfocytów we krwi

Bardzo rzadko: zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Niezbyt często: reakcje alergiczne (nadwrażliwość) włącznie z reakcjami, skurcz oskrzeli, duszność, pokrzywka oraz obrzęk warg, powiek, języka (tak zwany obrzęk Quinckiego lub naczynioruchowy)  
Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

Często: parestezje, tężyczka, ból głowy, bezsenność, senność  
Niezbyt często: drgawki, pobudzenie, zawroty głowy, letarg  
Bardzo rzadko: dezorientacja, omamy wzrokowe

#### *Zaburzenia oka*

Często: zapalenie spojówek  
Niezbyt często: zapalenie poszczególnych części gałki ocznej (tęczówki, ciała rzęskowego)  
Bardzo rzadko: zapalenie twardówki lub jej powierzchni, widzenie żółtych barw  
Nieznane: zapalenie oczodołu

#### *Zaburzenia ucha i błędnika*

Bardzo rzadko: jeśli u pacjenta wystąpi ból ucha, wydzielina z ucha i (lub) zakażenie ucha, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Mogą to być objawy uszkodzenia tkanki kostnej w uchu.

#### *Zaburzenia serca*

Często: migotanie przedsionków  
Niezbyt często: zmniejszone ciśnienie krwi  
Bardzo rzadko: niewydolność lewej komory z powodu nadmiernej ilości płynu w sercu, obrzęk płuc, trudności w oddychaniu, zastoinowa niewydolność serca, obrzęk

#### *Zaburzenia naczyniowe*

Często: zwiększone ciśnienie krwi  
Niezbyt często: zmniejszone ciśnienie krwi

#### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Bardzo rzadko: zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych, śródmiąższowa choroba płuc

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Często: nudności, wymioty, brak apetytu, ból brzucha, biegunka, zaparcie, zapalenie błony śluzowej żołądka  
Niezbyt często: niestrawność

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Często: wysypka  
Niezbyt często: świąd

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Często: przemijający ból kości, bóle stawów, bóle mięśni, uogólnione bóle  
Niezbyt często: kurcze mięśni, martwica kości

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Niezbyt często: ostra niewydolność nerek  
Rzadko: ogniskowe zwapnienie kłębuszków nerkowych, stan związany z obecnością białka w moczu, zmniejszeniem stężenia białka we krwi i obrzękiem (tak zwany zespół nerczycowy)  
Bardzo rzadko: pogorszenie istniejącej choroby nerek, krwimocz, zaburzenia czynności kanalików nerkowych, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek.

#### *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, obrzęk, stwardnienie, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył)

#### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Bardzo często: zbyt małe stężenie wapnia we krwi, zbyt małe stężenie fosforanów we krwi  
Często: zbyt małe stężenie potasu we krwi, zbyt małe stężenie magnezu we krwi  
Bardzo rzadko: zbyt duże stężenie potasu we krwi, zbyt duże stężenie sodu we krwi.

#### *Badania diagnostyczne*

Często: zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi  
Niezbędnie często: nieprawidłowe wskaźniki prób czynnościowych wątroby, zwiększenie stężenia mocznika w surowicy krwi

Niektóre z wymienionych wyżej działań niepożądanych mogą być wynikiem choroby podstawowej.

Dane uzyskane z badań po wprowadzeniu leku do obrotu:

U pacjentów leczonych bisfosfonianami zgłaszano rzadko o przypadkach martwicy kości (obejmującą głównie szczękę i żuchwę).

U wielu pacjentów stwierdzono oznaki miejscowego zakażenia, w tym zapalenia szpiku. Większość zgłoszeń dotyczy pacjentów z rozpoznaniem raka, po ekstrakcji zębów lub innych zabiegach stomatologicznych. Istnieją różne czynniki ryzyka martwicy kości szczęki i żuchwy, takie jak rozpoznanie raka, jednoczesne stosowanie innych terapii (np. chemioterapii, radioterapii, leczenie kortykosteroidami) oraz obecność współistniejących chorób (np. niedokrwistość, koagulopatie, zakażenia, istniejąca wcześniej choroba błony śluzowej jamy ustnej). Mimo, że nie potwierdzono bezpośredniego związku przyczynowo-skutkowego, należy unikać zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej, ponieważ proces gojenia się ran może być wydłużony.

W rzadkich przypadkach mogą wystąpić nietypowe złamania kości udowej szczególnie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Należy zwrócić się do lekarza w przypadku pojawienia się bólu, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie, ponieważ może to już wcześniej wskazywać na prawdopodobieństwo wystąpienia złamania kości udowej.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. (22) 49 21 301, faks (22) 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać Pamitor**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania nieotwartej ampułki.

Trwałość świeżo sporządzonych roztworów z użyciem roztworu chlorku sodu 0,9% lub roztworu glukozy 5% utrzymuje się przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Niewykorzystany roztwór leku należy wyrzucić.

Nie należy stosować leku Pamitor po upływie terminu ważności zamieszczonym na pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera Pamitor

Substancją czynną leku jest disodu pamidronian.

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 15,0 mg disodu pamidronianu.

Pozostałe substancje pomocnicze to: sodu chlorek, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda Pamitor i co zawiera opakowanie

Pamitor jest dostępny w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w ampulkach z polietylenu umieszczonych w tekturowym pudełku.

Pamitor jest dostępny w opakowaniach zawierających:

1 ampulkę po 1 ml, 2 ml, 4 ml lub 6 ml

4 ampułki po 1 ml, 2 ml, 4 ml lub 6 ml.

Jedna ampulka po 1 ml zawiera 15 mg disodu pamidronianu.

Jedna ampulka po 2 ml zawiera 30 mg disodu pamidronianu.

Jedna ampulka po 4 ml zawiera 60 mg disodu pamidronianu.

Jedna ampulka po 6 ml zawiera 90 mg disodu pamidronianu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Chiesi Pharmaceuticals GmbH,

Gonzagagasse 16/16,

A-1010 Wiedeń,

Austria

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego Polsce:

Chiesi Poland Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 134, 02-305 Warszawa

Telefon: (22) 620 14 21

Faks: (22) 652 37 79

e-mail: [info-pl@chiesi.com](mailto:info-pl@chiesi.com)

### Data ostatniej aktualizacji ulotki:

*Logo Chiesi*

---

### Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Pamitor, 15 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

*Dinatrii pamidronas*

### Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory resorpcji kości.

Kod ATC: M 05 BA 03

Pamidronian disodu, substancja czynna produktu leczniczego Pamitor, jest silnym inhibitorem osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej.

*In vitro* wiąże się silnie z powierzchnią kryształów hydroksyapatytu i hamuje ich tworzenie i rozpuszczanie. Hamowanie osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej *in vivo* może przynajmniej częściowo zależeć od wiązania się produktu z mineralnymi składnikami tkanki kostnej.

Pamidronian hamuje dostęp prekursorów osteoklastów do powierzchni tkanki kostnej i zapobiega ich przekształcaniu w dojrzałe, resorbujące osteoklasty. Jednak wydaje się, że główny sposób działania *in vitro* i *in vivo* produktu zależy od miejscowego i bezpośredniego hamowania resorpcji przez bisfosfoniany związane z tkanką kostną.

Badania doświadczalne wykazały, że pamidronian hamuje indukowaną przez nowotwory osteolizę, gdy podaje się go przed wszczepianiem lub podczas wszczepiania komórek nowotworowych.

Biochemicznymi wskaźnikami hamującego wpływu pamidronianu na hiperkalcemię w przebiegu chorób nowotworowych są zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy krwi oraz wtórnie zmniejszenie wydalania wapnia, fosforanów i hydroksyprowiny w moczu.

Normalizacja stężenia wapnia w osoczu w przypadku odpowiednio nawodnionych pacjentów może również normalizować osoczowe stężenie parathormonu (PTH), które jest zmniejszone w wyniku hiperkalcemii.

Hiperkalcemia może prowadzić do zmniejszenia objętości płynu pozakomórkowego oraz zmniejszeniu współczynnika przesączania kłębuszkowego (ang. GFR). Pamidronian, przez zmniejszenie stężenia wapnia we krwi poprawia przesączanie kłębuszkowe i u większości pacjentów zmniejsza zbyt duże stężenie kreatyniny w surowicy.

Badania kliniczne przeprowadzone u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości z przewagą procesów litycznych wykazały, że pamidronian długotrwale zmniejsza bóle kości, co pozwoliło również na zmniejszenie zużycia leków przeciwbólowych. Pamidronian podawany w połączeniu ze standardowym leczeniem przeciwnowotworowym, opóźniał progresję przerzutów nowotworowych do kości. Ponadto, w przypadku osteolitycznych przerzutów nowotworowych do kości, opornych na leczenie cytotoksyczne i hormonalne, radiologicznie potwierdzoną sklerotyzację ognisk można było wykazać w 11 do 17 % przypadków.

Korzystne wyniki leczenia pamidronianem uzyskiwano również u pacjentów z chorobą Pageta, która charakteryzuje się występowaniem miejscowych ognisk zwiększonej resorpcji kości i tworzeniem jakościowych zmian w przebudowie tkanki kostnej. Remisja tej choroby, potwierdzona badaniem scyntygraficznym kości, objawiała się zmniejszeniem stężenia hydroksyprowiny w moczu i fosfatazy alkalicznej w surowicy oraz poprawą stanu klinicznego pacjenta.

W chorobach kości takich jak osteoporoza, efekt działania produktu leczniczego Pamitor jest podobny, jak w przypadku innych bisfosfonianów. Jednakże dane pochodzą wyłącznie z otwartych badań klinicznych lub badań na małej liczbie pacjentów.

### **Właściwości farmakokinetyczne**

#### Dane ogólne:

Pamidronian ma duże powinowactwo do tkanek uwapnionych. W czasie doświadczeń nie zaobserwowano całkowitej eliminacji pamidronianu z organizmu, dlatego tkanka zawierająca wapń jest uznawana jako miejsce „pozornej eliminacji”.

#### Wchłanianie:

Pamidronian podaje się w infuzji dożylniej. Całkowite wchłonięcie zostaje osiągnięte w momencie zakończenia infuzji.

#### Dystrybucja:

Po rozpoczęciu infuzji stężenie pamidronianu w osoczu krwi szybko się zwiększa, a po jej zakończeniu równie szybko maleje. Pozorny okres półtrwania w osoczu wynosi około 0,8 godziny. Stężenie w stanie stacjonarnym występuje zatem podczas infuzji trwającej przynajmniej 2 - 3 godziny. Po dożylniej infuzji 60 mg pamidronianu w ciągu 1 godziny osiągnięte maksymalne stężenie w osoczu wynosi 10 nmol/ml. Pozorny klirens osocza wynosi około 180 ml/min.

U zwierząt i ludzi, po podaniu każdej dawki pamidronianu taki sam odsetek dawki pozostaje w organizmie. Kumulacja pamidronianu w kościach nie jest więc ograniczona zdolnością wiązania i zależy wyłącznie od całkowitej dawki otrzymanej w trakcie leczenia. Stopień wiązania pamidronianu z białkami osocza w układzie krążenia jest względnie mały (ok. 54%) i zwiększa się wraz ze wzrostem stężenia wapnia na skutek zmian chorobowych w kościach.

#### Wydalanie:

Badania na zwierzętach wykazały, że wątrobowe i metaboliczne wydalanie pamidronianu jest nieznaczne i że jest on wydalany prawie całkowicie przez nerki. Po infuzji dożylniej, w ciągu 72 godzin można wykryć w moczu około 20 - 55% dawki pamidronianu w niezmienionej formie. Z badań eksperymentalnych wynika, że reszta dawki pozostaje w organizmie. Odsetek dawki pozostałej w



organizmie nie zależy ani od wielkości dawki (w zakresie 15 - 180 mg) ani od czasu infuzji (w zakresie 1,25 – 60 mg/h). Pamidronian ulega eliminacji przez nerki dwufazowo, z pozornymi okresami półtrwania od około 1,6 do 27 godzin. Pozorny klirens nerkowy wynosi około 54 ml/min i można zaobserwować tendencję korelacji klirensu nerkowego pamidronianu z klirensem kreatyniny.

Ze względu na brak udziału wątroby i metabolizmu pozawątrobowego w usuwaniu pamidronianu disodu z organizmu, istnieje tylko nieznaczne ryzyko interakcji z innymi lekami zarówno na poziomie metabolicznym, jak też na poziomie wiązania z białkami osocza.

#### Zaburzenia czynności wątroby:

Farmakokinetykę pamidronianu badano u mężczyzn z czynnością wątroby prawidłową (n=6) lub zaburzoną w stopniu łagodnym do umiarkowanego (n=9), u których stwierdzono chorobę nowotworową z ryzykiem przerzutów do kości. Każdy pacjent otrzymywał pojedynczą dawkę 90 mg pamidronianu w infuzji przez 4 godziny. Chociaż istniała statystyczna różnica w farmakokinetyce pamidronianu u pacjentów z prawidłową i zaburzoną czynnością wątroby, nie miało to znaczenia klinicznego.

U pacjentów z niewydolnością wątroby stwierdzono większe średnie wartości AUC (39,7%) i  $C_{max}$  (28,6%), a klirens osocza był zmniejszony (26,7%). Mimo to, pamidronian ulegał szybkiej eliminacji z osocza. Po upływie 12 do 36 godzin od infuzji nie obserwowano obecności pamidronianu we krwi. Ponieważ pamidronian jest podawany w cyklach comiesięcznych, nie należy się spodziewać kumulacji leku w organizmie. Nie zaleca się zmiany schematu dawkowania u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby.

#### Zaburzenia czynności nerek

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u pacjentów z chorobą nowotworową nie wykazały różnic w wartościach AUC pamidronianu między pacjentami z prawidłową czynnością nerek a pacjentami z łagodnymi do średnich zaburzeniami 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).

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

Toksyczność pamidronianu po podaniu dożylnym charakteryzuje się bezpośrednim (cytotoksycznym) działaniem na niektóre narządy o dobrym ukrwieniu, szczególnie na nerki. Pamidronian nie wykazuje działania mutagennego, nie stwierdzono też działania rakotwórczego.

Badania z podaniem dożylnych dawek uderzeniowych (bolus) szczurom i królikom wykazały, że pamidronian działał toksycznie na samicę oraz zarodek lub płód, gdy lek podawano w okresie organogenezy w dawkach od 0,6 do 8,3 razy większych od największej dawki dla ludzi zalecanej we wstrzyknięciu jednorazowym. Ponieważ wykazano, że pamidronian może przenikać przez barierę łożyska u szczurów, oraz że wywiera znaczne działania na matkę i nieteratogenne działanie na zarodek lub płód szczura i królika, leku nie należy podawać kobietom w ciąży.

Bisfosfoniany są wbudowywane w strukturę kości, skąd na przestrzeni tygodni lub lat następuje ich stopniowe uwalnianie. Stopień wniknięcia bisfosfonianów w kości dorosłego pacjenta, a zatem ilość leku uwalnianego z powrotem do krwiobiegu ma bezpośredni związek z całkowitą dawką leku oraz czasem stosowania bisfosfonianów. Pomimo bardzo ograniczonych danych dotyczących ryzyka dla płodu ludzkiego, wiadomo, że bisfosfoniany powodują uszkodzenia u płodów zwierząt, a dane z badań na zwierzętach wykazują, że wychwyt bisfosfonianów do kości płodu jest większy niż do kości matki. Dlatego istnieje ryzyko uszkodzeń płodu (np. nieprawidłowości kośćca i innych), jeśli kobieta zajdzie w ciążę po zakończeniu leczenia bisfosfonianami. Nie ustalono wpływu takich zmiennych jak czas pomiędzy zakończeniem leczenia bisfosfonianami a poczęciem dziecka, stosowanie konkretnego bisfosfonianu oraz droga podania (dożylna lub doustna) na ryzyko uszkodzeń.