

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PAMIFOS-30, 30 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
PAMIFOS-60, 60 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
PAMIFOS-90, 90 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka produktu Pamifos-30 zawiera 30 mg disodu pamidronianu (*Dinatrii pamidronas*) w postaci disodu pamidronianu pięciowodnego.

Jedna fiolka produktu Pamifos-60 zawiera 60 mg disodu pamidronianu (*Dinatrii pamidronas*) w postaci disodu pamidronianu pięciowodnego.

Jedna fiolka produktu Pamifos-90 zawiera 90 mg disodu pamidronianu (*Dinatrii pamidronas*) w postaci disodu pamidronianu pięciowodnego.

Jedna ampułka z rozpuszczalnikiem zawiera 10 ml wody do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie stanów związanych ze zwiększoną aktywnością osteoklastów:

- przerzutów nowotworowych do kości (z przewagą procesów litycznych) i szpiczaka mnogiego;
- hiperkalcemii w przebiegu chorób nowotworowych;
- choroby Pageta kości.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produktu leczniczego Pamifos nie należy podawać w postaci jednorazowego, szybkiego wstrzyknięcia (patrz punkt 4.4). Proszek disodu pamidronian w fiolce należy rozpuścić w jałowej wodzie do wstrzykiwań a następnie tak przygotowany roztwór rozcieńczyć płynem infuzyjnym niezawierającym jonów wapnia (np. 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu).

Szybkość infuzji nie powinna być większa niż 60 mg/h (1 mg/min), a stężenie pamidronianu w płynie infuzyjnym nie może być większe niż 90 mg/250 ml.

Dawkę 90 mg należy podawać w 250 ml płynu infuzyjnego, w infuzji trwającej 2 godziny. Jednakże, u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i u pacjentów z hiperkalcemią w przebiegu chorób nowotworowych nie zaleca się stosowania dawki większej niż 90 mg w 500 ml płynu infuzyjnego, w infuzji trwającej 4 godziny.

W celu zminimalizowania odczynów w miejscu wstrzyknięcia, kaniulę należy starannie wprowadzać do żyły o odpowiednio dużej średnicy.

Dorośli oraz osoby w podeszłym wieku

Przerzuty nowotworowe do kości (z przewagą procesów litycznych) i szpiczak mnogi

Zalecana dawka disodu pamidronian w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości z przewagą procesów litycznych oraz szpiczaka mnogiego wynosi 90 mg w pojedynczej infuzji podawanej co 4 tygodnie.

U pacjentów z przerzutami do kości, poddawanych chemioterapii w odstępach 3-tygodniowych, Pamifos-90 można również stosować co 3 tygodnie.

Hiperkalcemia w przebiegu chorób nowotworowych

Pacjentów należy odpowiednio nawodnić roztworem fizjologicznym soli przed podaniem produktu leczniczego i (lub) podczas jego stosowania.

Całkowita dawka, którą należy podać w czasie jednej kuracji, zależy od początkowego stężenia wapnia w surowicy krwi pacjenta. Podane poniżej zasady dawkowania pochodzą z danych klinicznych i odnoszą się do wartości nieskorygowanego stężenia wapnia w surowicy. Jednak u prawidłowo nawodnionych pacjentów, dawki w podanych niżej przedziałach odnoszą się również do stężenia wapnia związanego z białkami lub albuminami.

Stężenie wapnia w surowicy przed leczeniem		Zalecana dawka całkowita pamidronianu (mg)
(mmol/l)	(mg/100 ml)	
< 3,0	< 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	90

Całkowitą dawkę produktu leczniczego Pamifos można podać zarówno w jednej infuzji, jak i w kilku wlewach w ciągu 2 do 4 kolejnych dni. Maksymalna dawka produktu na pełną kurację wynosi 90 mg. Dotyczy to zarówno pierwszego kursu leczenia jak i następnych kursów podawania produktu.

Istotne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy krwi występuje zazwyczaj w ciągu 24 do 48 godzin po podaniu pamidronianu. Natomiast normalizacja stężenia wapnia występuje zazwyczaj w ciągu 3 do 7 dni od podania produktu. Jeżeli nie osiągnie się normalizacji stężenia wapnia w krwi w tym czasie, można podać kolejne dawki.

Okres trwania odpowiedzi na leczenie może różnić się u poszczególnych pacjentów, a leczenie można powtarzać w każdym przypadku nawrotu hiperkalcemii. Z doświadczeń klinicznych wynika, że pamidronian może stać się mniej skuteczny w miarę zwiększania się liczby stosowanych kursów leczniczych.

Choroba Pageta kości

Zalecana dawka całkowita pamidronianu na jeden cykl leczenia wynosi 180 mg do 210 mg. Produkt leczniczy można podać zarówno w postaci 6 pojedynczych dawek po 30 mg raz na tydzień (dawka całkowita 180 mg) jak i w 3 pojedynczych dawkach po 60 mg co drugi tydzień. W przypadku stosowania pojedynczej dawki 60 mg, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki początkowej 30 mg (całkowita dawka 210 mg).

Sposób podawania, w którym pomija się dawkę początkową, można powtórzyć po 6 miesiącach, aż do uzyskania remisji choroby, oraz w przypadku, gdy wystąpi nawrót choroby.

Zaburzenia czynności nerek

Produktu leczniczego Pamifos nie należy podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), poza przypadkami zagrażającej życiu hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej, kiedy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Podobnie jak w przypadku dożylnych postaci innych bisfosfonianów, zaleca się monitorowanie czynności nerek, np. kontrolę stężenia kreatyniny w surowicy krwi przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego. U pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości lub szpiczakiem mnogim, otrzymujących Pamifos, u których wykazano pogorszenie czynności nerek, leczenie tym produktem należy przerwać do czasu powrotu czynności nerek, aż wartość stężenia kreatyniny w surowicy nie

będzie przekraczała 10% wartości wyjściowej. To zalecenie jest oparte na badaniach klinicznych, w których zaburzenie czynności nerek definiowano jako:

- u pacjentów z prawidłowym stężeniem kreatyniny, zwiększenie stężenia kreatyniny o 0,5 mg/dl;
- u pacjentów z nieprawidłowym stężeniem kreatyniny, zwiększenie stężenia kreatyniny o 1,0 mg/dl.

Badania farmakokinetyczne prowadzone u pacjentów z chorobą nowotworową i prawidłową lub zmniejszoną czynnością nerek wykazały, że dostosowywanie dawki produktu leczniczego nie jest konieczne w przypadku łagodnego (klirens kreatyniny 61 ml/min do 90 ml/min) do średniego (klirens kreatyniny 30 ml/min do 60 ml/min) zaburzenia czynności nerek. U takich pacjentów szybkość infuzji nie powinna przekraczać 90 mg w czasie 4 godzin (średnio 20 mg/h do 22 mg/h).

Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne wykazały, że nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania u pacjentów z umiarkowanym do średniego zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy Pamifos nie był badany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego Pamifos u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Pamifos jest przeciwwskazany:

- u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na pamidronian lub inne bisfosfoniary, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Pamifos;
- u pacjentek w ciąży;
- u kobiet karmiących piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produktu leczniczego Pamifos nie wolno podawać w postaci pojedynczego, szybkiego wstrzyknięcia. Zawsze należy produkt leczniczy rozcieńczyć i podawać w powolnej infuzji (patrz punkt 4.2).

Przed podaniem produktu leczniczego Pamifos, pacjentów należy odpowiednio nawodnić. Jest to szczególnie ważne u pacjentów otrzymujących leki moczopędne.

Po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego Pamifos należy monitorować wskaźniki metaboliczne związane z hiperkalcemią, takie jak stężenie wapnia i fosforanów w surowicy krwi. Pacjenci po przebytej operacji tarczycy mogą być szczególnie podatni na rozwój hipokalcemii spowodowanej względną niedoczynnością przytarczyc.

U pacjentów z zaburzoną czynnością serca, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, dodatkowa podaż soli może spowodować niewydolność serca (niewydolność lewokomorową lub zastoinową niewydolność serca). Przyczyną pogorszenia stanu tych pacjentów może być również gorączka (objawy grypopodobne).

Niewydolność nerek

Bisfosfoniary, w tym pamidronian, mogą wywoływać toksyczne działanie uszkodzające nerki, przebiegające jako zaburzenie czynności nerek z możliwą niewydolnością. Przypadki pogorszenia czynności nerek, łącznie z niewydolnością nerek obserwowano u pacjentów po podaniu dawki początkowej lub pojedynczej dawki pamidronianu. Opisano także przypadki pogorszenia czynności nerek (w tym niewydolność nerek) w następstwie długotrwałego leczenia pamidronianem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Pamidronian jest wydalany prawie całkowicie przez nerki (patrz punkt 5.2), w związku z czym ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być większe u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Jeśli istnieje ryzyko wystąpienia mającego znaczenie kliniczne zaburzenia czynności nerek, które może prowadzić do ich niewydolności, pojedyncze dawki produktu nie powinny przekraczać 90 mg i należy przestrzegać zalecanego czasu infuzji (patrz punkt 4.2).

Tak jak w przypadku innych podawanych dożylnie bisfosfonianów, zaleca się monitorowanie czynności nerek, np. kontrolę stężenia kreatyniny w surowicy krwi przed podaniem każdej dawki produktu.

U pacjentów otrzymujących często i długotrwanie infuzje produktu Pamifos, a szczególnie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (np. pacjenci ze szpiczakiem mnogim i (lub) hiperkalcemią w przebiegu chorób nowotworowych) należy przed podaniem każdej dawki wykonać badania laboratoryjne i kliniczne wskaźników czynności nerek.

U pacjentów leczonych pamidronianem z powodu przerzutów nowotworowych do kości lub z powodu szpiczaka mnogiego należy wstrzymać podanie kolejnej dawki w przypadku pogorszenia się czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Produktu leczniczego Pamifos nie należy podawać jednocześnie z innymi bisfosfonianami, ponieważ nie badano skutków takiego leczenia.

Niewydolność wątroby

Ponieważ brak jest dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, nie można podać zaleceń dotyczących tej grupy pacjentów (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

Uzupełnienie niedoborów wapnia i witaminy D

W przypadku braku hiperkalcemii, pacjentom z przerzutami do kości lub szpiczakiem mnogim z ryzykiem niedoborów wapnia lub witaminy D, jak również pacjentom z chorobą Pageta kości, należy dodatkowo podawać doustnie wapń i witaminę D, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipokalcemii.

Martwica kości szczęki

Występowanie martwicy kości szczęki zgłaszano przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem raka, leczonych bisfosfonianami, w tym pamidronianem. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię i kortykosteroidy. W większości przypadków występowanie martwicy kości wiązało się z przeprowadzeniem zabiegu z zakresu chirurgii szczękowej, np. ekstrakcji zęba. U wielu pacjentów stwierdzono oznaki miejscowego zakażenia, w tym zapalenia szpiku.

Badania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz dane literaturowe wskazują na zwiększoną częstość występowania przypadków ONJ w związku z nowotworami pewnego typu (zaawansowany rak piersi, szpiczak mnogi) i stanem uzębienia (ekstrakcja zęba, choroby przyzębia, miejscowy uraz, w tym źle dopasowane protezy).

U pacjentów z czynnikami ryzyka (np. z rozpoznaniem raka, u pacjentów leczonych chemioterapią, kortykosteroidami lub u osób niezachowujących właściwej higieny jamy ustnej), przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami należy przeprowadzić badanie stomatologiczne i zastosować odpowiednie środki zapobiegawcze.

W trakcie leczenia pacjenci z tej grupy powinni w miarę możliwości unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. Jeśli podczas terapii bisfosfonianami wystąpi martwica kości szczęki, przeprowadzenie zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej może przyczynić się do nasilenia tego stanu. W przypadku pacjentów wymagających przeprowadzenia zabiegów stomatologicznych brak jest danych, które potwierdziłyby, że przerwanie leczenia bisfosfonianem zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki. W każdym przypadku lekarz musi dokonać oceny stanu klinicznego pacjenta i rozważyć stosunek ryzyka do korzyści.

Ból mięśniowo-kostny

Doświadczenie po wprowadzeniu pamidronianu do obrotu wykazuje na występowanie u pacjentów leczonych bisfosfonianami ciężkiego i sporadycznie powodującego niesprawność bólu kości, stawów i (lub) mięśni. Jednakże takie doniesienia nie były częste. Pamidronian disodu do podawania w postaci infuzji należy do tej grupy leków. Czas pojawienia się objawów może być różny: od jednego dnia do kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia. U większości pacjentów objawy te zmniejszają się po zakończeniu leczenia. Część pacjentów miała nawroty objawów po powtórny rozpoczęciu leczenia tym samym lekiem lub innym bisfosfonianem.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniary, 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 widoczne są cechy złamań z przeciążenia na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej. 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 bisfosfoniarów 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 pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji pomiędzy pamidronianem a lekami powszechnie stosowanymi w terapii nowotworów.

Pamifos i kalcytonina stosowane jednocześnie u pacjentów z ciężką hiperkalcemią działały synergicznie, co prowadziło do szybszego zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy krwi.

Należy zachować ostrożność podczas podawania pamidronianu z innymi lekami potencjalnie nefrotoksycznymi.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim ryzyko zaburzenia czynności nerek może się zwiększyć, jeśli pamidronian podaje się jednocześnie z talidomidem.

4.6 Cięża i laktacja

Wykazano, że pamidronian może przenikać przez łożysko u szczurów, oraz że wywiera znaczne działanie na matkę, nie wykazując jednak teratogennego działania na zarodek lub płód u szczurów i królików (patrz punkt 5.3).

Brak wystarczających i dobrze kontrolowanych badań kobiet w ciąży oraz danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pamidronianu u kobiet w ciąży. Z tego powodu nie należy stosować produktu leczniczego Pamifos u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

W badaniach na szczurach wykazano, że pamidronian może przenikać do mleka, dlatego podczas stosowania produktu leczniczego Pamifos nie należy karmić piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Pacjentów należy uprzedzić, że po infuzjach produktu leczniczego Pamifos rzadko mogą występować objawy senności i (lub) zawroty głowy. W takich przypadkach pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu lub wykonywać czynności wymagających znacznej koncentracji.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane mają zazwyczaj charakter łagodny i przemijający. Bardzo często występujące działania niepożądane to bezobjawowa hipokalcemia i gorączka (zwiększenie temperatury ciała o 1°C do 2°C), które zazwyczaj występują w ciągu pierwszych 48 godzin od podania infuzji. Gorączka najczęściej przemija samoistnie i nie powoduje konieczności leczenia.

Skala częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia Bardzo rzadko	Uczynnienie wirusa <i>Herpes simplex</i> , uczynnienie wirusa <i>Herpes zoster</i>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Często	Niedokrwistość, małopłytkowość, limfocytopenia
Bardzo rzadko	Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego Niezbyt często	Reakcje alergiczne, w tym reakcje rzekomoanafilaktyczne, skurcz oskrzeli/ duszność, obrzęk Quinckego (naczynioruchowy)
Bardzo rzadko	Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia układu nerwowego Często	Objawowa hipokalcemia (parestezja, 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 błony naczyniowej oka (zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego)
Bardzo rzadko	Zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki, widzenie w żółtej barwie
Zaburzenia serca Często	Nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
Bardzo rzadko	Lewokomorowa niewydolność krążenia (duszność, obrzęk płuc), zastoinowa niewydolność serca (obrzęki) w związku z przeciążeniem płynami
Zaburzenia żołądka i jelit Często	Nudności, wymioty, brak łaknienia, 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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko	Ostra niewydolność nerek Ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych łącznie z niewydolnością, zespół nerczycowy Pogorszenie istniejących chorób nerek, krwimocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często Często	Gorączka i objawy grypopodobne, czasami ze złym samopoczuciem, dreszczami, uczuciem zmęczenia i nagłym zaczerwienieniem twarzy Odczyny w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, obrzmienie, stwardnienie, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył)
Badania diagnostyczne Bardzo często Często Niezbyt często Bardzo rzadko	Hipokalcemia, hipofosfatemia Hipokaliemia, hipomagnezemia, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi Nieprawidłowe wskaźniki prób czynnościowych wątroby, zwiększenie stężenia mocznika w surowicy krwi Hiperkaliemia, hipernatremia

Wiele z tych działań niepożądanych może być związanych z chorobą podstawową.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu:

Zgłaszano niezbyt częste przypadki martwicy kości (obejmującej głównie szczękę), przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem raka leczonych bisfosfonianami, w tym pamidronianem. U wielu z tych pacjentów stwierdzono oznaki miejscowego zakażenia, w tym zapalenia szpiku. Większość tych zgłoszeń dotyczy pacjentów z rozpoznaniem raka, po ekstrakcji zębów lub innych zabiegach stomatologicznych.

Do dobrze udokumentowanych czynników ryzyka martwicy kości szczęki należą: rozpoznanie raka, jednoczesne stosowanie innych terapii (np. chemioterapii, radioterapii, kortykosteroidów) oraz obecność współistniejących chorób (takich jak: niedokrwistość, koagulopatie, zakażenia, istniejąca wcześniej choroba jamy ustnej). Mimo, że nie potwierdzono związku przyczynowego, nie należy stosować zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej, ponieważ proces gojenia ran może być wydłużony (patrz punkt 4.4).

Migotanie przedsionków:

Porównanie działania kwasu zoledronowego (4 mg) i pamidronianu (90 mg) w jednym badaniu klinicznym wykazało, że liczba przypadków migotania przedsionków jako zdarzeń niepożądanych była większa w grupie pamidronianu (12/556; 2,2%) niż w grupie kwasu zoledronowego (3/563; 0,5%). Pojedyncze przypadki zwiększonej częstości występowania migotania przedsionków zgłaszano również w kilku badaniach z innymi bisfosfonianami. Mechanizm zwiększonej częstości występowania migotania przedsionków w takich przypadkach jest nieznan.

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

4.9 Przedawkowanie

Pacjenci, którzy otrzymali dawki pamidronianu większe niż zalecane, powinni być uważnie obserwowani. W przypadku wystąpienia klinicznych objawów hipokalcemii z parestezjami, tężyczką i nagłym zmniejszeniem ciśnienia krwi, można podać glukonian wapnia w infuzji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory resorpcji kości, kod ATC: M05B A 03.

Pamidronian sodu jest silnym inhibitorem osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej. *In vitro* wiąże się silnie z kryształami hydroksyapatytu i hamuje zarówno ich formowanie jak i rozpuszczanie. Hamowanie osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej *in vivo* może przynajmniej częściowo zależeć od wiązania pamidronianu z mineralnymi składnikami tkanki kostnej.

Pamidronian hamuje dostęp prekursorów osteoklastów do kości i zapobiega ich przekształceniu się w dojrzałe osteoklasty. Jednak główny mechanizm działania *in vitro* i *in vivo* zależy od miejscowego i bezpośredniego hamowania resorpcji przez bisfosfonian związany z tkanką kostną.

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

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

Badania kliniczne przeprowadzone u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości z przewagą procesów litycznych oraz u pacjentów ze szpiczakiem mnogim wykazały, że pamidronian zapobiega powikłaniom dotyczącym układu kostnego (hiperkalcemia, złamania, radioterapia, zabiegi chirurgiczne dotyczące kości, ucisk na rdzeń kręgowy), opóźnia ich rozwój oraz zmniejsza bóle kości. 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 można wykazać stwardnienie przerzutów lub zatrzymanie ich rozwoju.

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 hydroksyproliny w moczu i fosfatazy alkalicznej w surowicy oraz poprawą stanu klinicznego pacjenta.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane ogólne

Pamidronian wykazuje silne powinowactwo do tkanek uwapnionych, dlatego w czasie badań eksperymentalnych nie był całkowicie eliminowany z organizmu. W związku z tym uważa się, że uwapnione tkanki są miejscem „uwiecznienia eliminacji”.

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Stężenie pamidronianu w osoczu szybko zwiększa się po rozpoczęciu infuzji i gwałtownie zmniejsza się po jej zakończeniu. Okres półtrwania produktu leczniczego w osoczu wynosi ok. 0,8 godziny. Dlatego stężenie produktu leczniczego w stanie stacjonarnym jest osiągane podczas infuzji trwającej dłużej niż około 2 do 3 godzin. Maksymalne stężenie pamidronianu w osoczu - 10 nmol/ml występuje po podaniu infuzji 60 mg pamidronianu w ciągu 1 godziny.

U zwierząt i ludzi, po podaniu każdej dawki pamidronianu disodu pozostaje w organizmie podobny odsetek dawki. Kumulacja pamidronianu w kościach nie jest więc ograniczona zdolnością wiązania i zależy wyłącznie od całkowitej dawki podanej podczas całego okresu leczenia.

Ilość pamidronianu znajdującego się we krwi i związanego z białkami osocza jest względnie mała (ok. 54%), lecz zwiększa się, gdy stężenie wapnia w osoczu patologicznie wzrasta.

Metabolizm

Pamidronian nie jest metabolizowany.

Wydalenie

Pamidronian nie ulega procesom biotransformacji i jest prawie w całości wydalany przez nerki. Po infuzji, około 20% do 55% dawki pamidronianu pojawia się ciągu 72 godzin w moczu w postaci niezmienionej.

Podczas badań eksperymentalnych wykazano, że niewydalona część dawki pozostaje w organizmie. Odsetek dawki pamidronianu pozostający w organizmie nie zależy ani od dawki (w zakresie 15 mg do 180 mg) ani od szybkości infuzji (w zakresie 1,25 mg/h do 60 mg/h).

Wydalenie pamidronianu w moczu przebiega dwustopniowo; okresy połowicznej eliminacji wynoszą odpowiednio około 1,6 i 27 godzin. Całkowity klirens osoczowy wynosi około 180 ml/min a klirens nerkowy około 54 ml/min, przy czym istnieje korelacja klirensu nerkowego pamidronianu z klirensiem kreatyniny.

Dane dotyczące pacjentów

Klirens wątrobowy i pozanerkowy pamidronianu nie ma istotnego znaczenia. Dlatego uważa się, że zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na farmakokinetykę produktu leczniczego.

Pamidronian wykazuje niewielką zdolność do interakcji z innymi lekami, zarówno na poziomie metabolicznym, jak i na poziomie wiązania z białkami (patrz wyżej).

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka pamidronianu była badana u mężczyzn z prawidłową (n=6) lub zaburzoną w stopniu łagodnym do umiarkowanego czynnością wątroby (n=9), pacjentów z nowotworami związanymi z ryzykiem wystąpienia przerzutów do kości. Każdy z pacjentów otrzymywał jednorazowo 90 mg pamidronianu w postaci 4-godzinnej infuzji. Chociaż stwierdzono statystycznie istotną różnicę w farmakokinetyce między pacjentami o prawidłowej i zaburzonej czynności wątroby, różnica ta nie została uznana za istotną klinicznie. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby stwierdzono zwiększenie wartości AUC o 39,7% i C_{max} o 28,6%. Mimo to pamidronian był w dalszym ciągu szybko eliminowany z krwi. Nie wykrywano obecności pamidronianu we krwi w ciągu 12 do 36 godzin od podania produktu leczniczego. Pamifos podaje się raz w miesiącu (u pacjentów z przerzutami do kości), dlatego nie należy oczekiwać kumulacji w organizmie. Nie zaleca się zmian w dawkowaniu u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

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).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność pamidronianu po podaniu dożylnym charakteryzuje się bezpośrednim (cytotoksycznym) działaniem na narządy dobrze ukrwione, zwłaszcza nerki. Produkt leczniczy nie wykazuje działania mutagennego ani 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 wywierał znaczne działanie na matkę i nieteratogenne działanie na zarodek lub płód szczura i królika, leku nie należy podawać kobietom w ciąży.

Bisfosfoniany są wbudowywane w matrycę 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 wskazują, że wychwyty bisfosfonianów do kości płodu jest większy niż do kości matki. Dlatego istnieje teoretyczne 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wykaz substancji pomocniczych:

Fiolki z proszkiem: powidon 17, kwas fosforowy rozcieńczony (10%)

Ampułki z rozpuszczalnikiem: woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Disodu pamidronian reaguje z kationami dwuwartościowymi i nie wolno go dodawać do płynów infuzyjnych zawierających jony wapnia, takich jak roztwór Ringera.

W celu uniknięcia możliwych niezgodności farmaceutycznych, przygotowany roztwór produktu leczniczego Pamifos należy rozcieńczać 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

(roztwór po odtworzeniu – w temperaturze od 2°C do 8°C przez 24 godziny)

Przygotowany roztwór jest stabilny pod względem chemicznym i fizycznym przez 24 godziny, również w temperaturze pokojowej. Jednakże z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się podać roztwór natychmiast po przygotowaniu i rozcieńczeniu.

Całkowity okres przygotowania roztworu, jego rozcieńczenia, przechowywania w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C i podawania, nie może przekraczać 24 godzin.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z proszkiem z bezbarwnego szkła 20H (szkło typu I wg. Ph.Eur.) zamknięte bromobutylovym kauczukowym korkiem w kolorze szarym i kapslem aluminium/plastik typu „flip-off” w kolorze czerwonym (Pamifos-30), zielonym (Pamifos-60) lub białym (Pamifos-90) oraz ampułki szklane z rozpuszczalnikiem, w tekturowym pudełku.

Dostępne opakowanie:

Pamifos-30: 2 fiołki z proszkiem (30 mg) + 2 ampułki szklane zawierające po 10 ml wody do wstrzykiwań.

Pamifos-60: 1 fiołka z proszkiem (60 mg) + 1 ampłka szklana zawierająca 10 ml wody do wstrzykiwań.

Pamifos-90: 1 fiołka z proszkiem (90 mg) + 1 ampłka szklana zawierająca 10 ml wody do wstrzykiwań.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Proszek w fiołkach należy najpierw rozpuścić w jałowej wodzie do wstrzykiwań. Jałowa woda do wstrzykiwań znajduje się w ampułkach dołączonych do opakowania produktu leczniczego. Wartość pH sporządzonego roztworu wynosi 6,0 do 7,4. Przed podaniem produktu we wlewie dożylnym, sporządzony roztwór należy dalej rozcieńczyć płynem infuzyjnym niezawierającym jonów wapnia, tj. 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy. Należy zwrócić uwagę, aby proszek został dokładnie rozpuszczony, zanim sporządzony roztwór będzie kolejno rozcieńczany.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
tel.: (+4822) 679 51 35
fax: (+4822) 678 92 87
e-mail: vipharm@vipharm.com.pl

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pamifos-30: 9378
Pamifos-60: 9379
Pamifos-90: 9380

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

17.05.2002/ 07.03.2007/ 13.12.2007/ 15.03.1012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.05.2012