

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie chorób związanych ze zwiększoną aktywnością osteoklastów:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pamidronat medac 3 mg/ml jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji i dlatego przed użyciem zawsze musi być rozcieńczany w wolnym od wapnia roztworze do infuzji (0,9 % chlorku sodu lub 5 % glukozy). Sporządzony roztwór musi być podawany powoli w infuzji dożylniej (patrz także punkt 4.4).

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

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

Aby zmniejszyć reakcje miejscowe w miejscu nakłucia, należy ostrożnie wprowadzić wenflon do stosunkowo dużej żyły.

Disodu pamidronian należy podawać pod nadzorem lekarza, w miejscu, gdzie możliwe jest monitorowanie działania klinicznego i biochemicznego produktu.

Dzieci i młodzież (< 18 lat):

Nie ma wystarczającej ilości danych klinicznych dotyczących stosowania disodu pamidronianu u dzieci i młodzieży (< 18 lat) (patrz punkt 4.4).

Należy używać wyłącznie świeżo sporządzone i przezroczyste roztwory!

Hiperkalcemia wywołana przez nowotwór:

Zaleca się nawadnianie pacjentów za pomocą 0,9 % w/v roztworu chlorku sodu przed i (lub) podczas leczenia (patrz punkt 4.4).

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

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

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

Większe dawki nie poprawiają odpowiedzi klinicznej.

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

Zmiany osteolityczne w przebiegu szpiczaka mnogiego:

Zalecana dawka wynosi 90 mg co 4 tygodnie.

Zmiany osteolityczne w przerzutach nowotworu do kości w przebiegu raka piersi:

Zalecana dawka wynosi 90 mg co 4 tygodnie. Dawkę tę można w razie potrzeby podawać również w odstępach 3 tygodniowych, w razie konieczności podawania równocześnie z chemioterapią.

Leczenie należy kontynuować, dopóki nie wystąpią oznaki istotnego pogorszenia się ogólnego stanu zdrowia pacjenta.

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

Zaburzenie czynności nerek:

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

Zmiana dawkowania nie jest konieczna w przypadku łagodnego (klirens kreatyniny 61 ml/min do 90 ml/min) do umiarkowanego (klirens kreatyniny 30 ml/min do 60 ml/min) zaburzenia czynności nerek. U takich pacjentów szybkość infuzji nie powinna przekraczać 90 mg/4h (około 20 – 22 mg/h).

Podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów podawanych drogą dożylną, zalecane jest monitorowanie czynności nerek, na przykład poprzez kontrolę stężenia kreatyniny w surowicy przed podaniem każdej dawki disodu pamidronianu. U pacjentów otrzymujących disodu pamidronian z powodu przerzutów do kości, u których widoczne jest pogorszenie czynności nerek, leczenie disodu pamidronianem należy przerwać, dopóki czynność nerek nie powróci do wartości mieszczących się w zakresie 10 % odchylenia od wartości początkowej.

Zaburzenie czynności wątroby:

Brak opublikowanych danych dotyczących stosowania disodu pamidronianu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Z tego względu nie można podać szczególnych zaleceń dotyczących stosowania disodu pamidronianu u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Rozpoznana lub podejrzewana nadwrażliwość na disodu pamidronian lub inne bisfosfoniany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Karmienie piersią jest przeciwwskazane (patrz także punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Pamidronat medac 3 mg/ml jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji i z tego względu należy go zawsze rozcieńczać, a następnie podawać w powolnej infuzji dożylniej (patrz punkt 4.2). Pamidronat medac 3 mg/ml należy podawać wyłącznie w infuzji dożylniej.

Niniejszy produkt leczniczy zawiera 0,65 mmoli sodu w maksymalnej dawce (90 mg). Należy to uwzględnić u pacjentów stosujących dietę niskosodową.

Nie należy podawać produktu Pamidronat medac 3 mg/ml z innymi bisfosfonianami. Jeżeli jednocześnie z disodu pamidronianem stosowane są inne leki zmniejszające stężenie wapnia, może wystąpić znacząca hipokalcemia.

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

Środki ostrożności

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Pamidronat medac 3 mg/ml należy monitorować stężenie elektrolitów, wapnia i fosforanów w surowicy. Pacjenci z anemią, leukopenią lub trombocytopenią powinni poddawać się regularnym badaniom hematologicznym.

Pacjenci po operacji tarczycy mogą mieć szczególną skłonność do rozwoju hipokalcemii spowodowanej względną niedoczynnością przytarczyc.

Chociaż pamidronian jest wydalaný przez nerki w postaci niezmienionej, produkt był stosowany bez widocznego nasilenia działań niepożądanych u pacjentów ze znacząco zwiększonym stężeniem kreatyniny w osoczu (w tym u pacjentów poddawanych terapii nerkozastępczej zarówno w postaci hemodializy jak i dializy otrzewnowej).

Doświadczenie dotyczące stosowania disodu pamidronianu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy: > 440 mikromol/l lub 5 mg/dl u pacjentów z hiperkalcemią wywołaną przez nowotwór (ang. TIH - Tumour-induced hypercalcaemia), względnie 180 mikromol/l lub 2 mg/dl u pacjentów ze szpiczakiem mnogim) jest ograniczone. W takich przypadkach, jeżeli z oceny klinicznej wynika, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko, produkt Pamidronat medac 3 mg/ml należy stosować ostrożnie i dokładnie kontrolować czynność nerek.

Należy również uważnie kontrolować bilans płynów (ilość wydalanego moczu, dobową masę ciała). Doświadczenie dotyczące stosowania disodu pamidronianu u pacjentów hemodializowanych jest bardzo małe.

Nie jest możliwe podanie szczególnych zaleceń dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, ponieważ nie ma dostępnych danych klinicznych.

Okresowo należy kontrolować standardowe wskaźniki laboratoryjne (stężenie kreatyniny w surowicy i ang. BUN - Blood Urea Nitrogen - stężenie azotu moczniowego we krwi) oraz kliniczne wskaźniki czynności nerek, szczególnie u pacjentów otrzymujących długotrwałe, częste infuzje disodu pamidronianu oraz u pacjentów z rozpoznaną chorobą nerek lub predyspozycją do wystąpienia zaburzenia czynności nerek (np. pacjenci ze szpiczakiem mnogim i (lub) hiperkalcemią wywołaną przez nowotwór). Jeżeli podczas leczenia pamidronianem nastąpi pogorszenie czynności nerek, infuzję należy przerwać. Obserwowano pogorszenie czynności nerek (łącznie z niewydolnością nerek) po długotrwałym leczeniu disodu pamidronianem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Jednakże w tych przypadkach następowała również progresja choroby podstawowej i (lub) równoczesne powikłania w związku z tym nie udowodniono związku przyczynowego z disodu pamidronianem.

Podczas leczenia początkowego wywołanej przez nowotwór hiperkalcemii, kluczowe jest dożylne nawadnianie celem przywrócenia diurezy. Pacjentów należy odpowiednio nawadniać przez cały okres leczenia, ale należy unikać nadmiernego nawodnienia. 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).

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

Martwica kości szczęki

Zgłaszano martwicę kości szczęki u pacjentów z nowotworem, u których w terapii stosowano pamidronian. Martwica kości szczęki ma wiele innych udokumentowanych czynników ryzyka, włączając w to raka, równoczesne leczenie (np. chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy) oraz stany związane z chorobą podstawową (np. niedokrwistość, koagulopatie, zakażenia, występująca wcześniej choroba jamy ustnej).

Większość zgłaszanych przypadków związana była z zabiegami dentystycznymi, takimi jak usunięcie zęba. Wielu z tych pacjentów otrzymywało również chemioterapię lub kortykosteroidy i miało objawy zakażenia miejscowego, włączając w to zapalenie kości i szpiku.

Przed rozpoczęciem leczenia pamidronianem należy rozważyć przeprowadzenie badania dentystycznego z odpowiednią konsultacją. Podczas leczenia pacjenci ci powinni w miarę możliwości unikać inwazyjnych zabiegów dentystycznych. U pacjentów, u których podczas leczenia pamidronianem rozwinie się martwica kości szczęki, zabiegi dentystyczne mogą zaostrzyć to schorzenie. Brak jest danych wskazujących czy przerwanie leczenia pamidronianem zmniejsza ryzyko rozwoju martwicy kości szczęki u pacjentów wymagających zabiegów dentystycznych. Plan postępowania dla każdego pacjenta powinien być oparty na ocenie klinicznej potencjalnych korzyści w stosunku do ryzyka przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej – od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

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

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

U pacjentów z ciężką hiperkalcemią disodu pamidronian był stosowany z powodzeniem zarówno w połączeniu z kalcytoniną jak i z mitramycyną, w celu przyspieszenia i nasilenia działania zmniejszającego stężenie wapnia.

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

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie podczas ciąży:

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

Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Z tego względu, disodu pamidronianu nie należy stosować u kobiet podczas ciąży, z wyjątkiem przypadków hiperkalcemii zagrażającej życiu.

Stosowanie podczas laktacji:

Nie wiadomo, czy Pamidronat medac 3 mg/ml przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie disodu pamidronianu do mleka i w związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

W związku z tym, karmienie piersią przez kobiety leczone disodu pamidronianem jest przeciwwskazane (patrz także punkt 4.3).

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

Disodu pamidronian ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Należy ostrzec pacjentów, że w rzadkich przypadkach po infuzji disodu pamidronianu 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 disodu pamidronianu są zazwyczaj łagodne i przemijające.

Najczęstszymi (> 1/10) działaniami niepożądanymi są objawy grypopodobne i łagodna gorączka.

Łagodna gorączka (zwiększenie temperatury ciała o 1 °C do 2 °C) pojawia się zazwyczaj w ciągu pierwszych 48 godzin, jako zależna od dawki, samoistnie przemijająca reakcja na pierwszą dawkę, często bez dalszych objawów współwystępujących i zazwyczaj nie trwa dłużej niż 24 godziny.

Ostre "grypopodobne" reakcje występują z reguły tylko po podaniu pierwszej infuzji pamidronianu.

Często (> 1/100, < 1/10), szczególnie po największej dawce, rozwija się miejscowe zapalenie tkanek miękkich w miejscu podania infuzji.

Martwica kości pierwotnie obejmująca szczękę była rzadko obserwowana (patrz 4.4. „Środki ostrożności“).

Objawowa hipokalcemia występuje bardzo rzadko (< 1/10 000).

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

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

Oszacowanie częstości:

Bardzo często (> 1/10)

Często (> 1/100, < 1/10)

Niezbyt często (> 1/1 000, < 1/100)

Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)

Bardzo rzadko (< 1/10 000), łącznie z pojedynczymi doniesieniami

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często (> 1/100, < 1/10) Limfopenia Niezbyt często (> 1/1 000, < 1/100) Niedokrwistość, leukopenia Bardzo rzadko (< 1/10 000), łącznie z pojedynczymi doniesieniami Małopłytkowość
------------------------------------	---

Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) Nadwrażliwość łącznie z reakcjami anafilaktycznymi, skurczem oskrzeli, dusznością, obrzękiem naczynioruchowym Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), łącznie z pojedynczymi doniesieniami Wstrząs anafilaktyczny, uaktywnienie zakażenia wirusem opryszczki i półpaśca
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często ($> 1/10$) Hipokalcemia, hipofosfatemia Często ($> 1/100$, $< 1/10$) Hipomagnezemia Niezbyt często ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) Hiperkaliemia, hipokaliemia, hipernatremia Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), łącznie z pojedynczymi doniesieniami Hipernatremia ze stanem dezorientacji, splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Często ($> 1/100$, $< 1/10$) Ból głowy Niezbyt często ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) Pobudzenie, dezorientacja, zawroty głowy, bezsenność, senność, letarg Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), łącznie z pojedynczymi doniesieniami Napady drgawek, halucynacje wzrokowe, objawowa hipokalcemia (parestezje, tężyłka, kurcze mięśniowe)
Zaburzenia oka	Niezbyt często ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) Zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego), zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki, zapalenie spojówek Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), łącznie z pojedynczymi doniesieniami Widzenie na żółto, zapalenie tkanek oczodołu
Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) Nadciśnienie tętnicze Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), łącznie z pojedynczymi doniesieniami Hipotensja, zaostrzenie objawów choroby serca (niewydolność lewokomorowa / zastoinowa niewydolność krążenia) z dusznością, obrzęk płuc związany z nadmiernym nawodnieniem Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) Migotanie przedsionków
Zaburzenia żołądka i jelit	Często ($> 1/100$, $< 1/10$) Nudności, wymioty Niezbyt często ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) Ból brzucha, utrata apetytu, biegunka, zaparcie, niestrawność Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), łącznie z pojedynczymi doniesieniami Zapalenie błony śluzowej żołądka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) Wysypka, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często ($> 1/100$, $< 1/10$) Przemijające bóle kości, bóle stawów, bóle mięśni Niezbyt często ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) Kurcze mięśni Rzadko ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) Martwica kości pierwotnie obejmująca szczękę, nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko ($> 1/10\ 000$ $< 1/1\ 000$) Ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych, w tym odmiana z zapadaniem, zespół nerczycowy, zaburzenia czynności kanalików nerkowych, nefropatia kłębuszkowa, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), łącznie z pojedynczymi doniesieniami Pogorszenie czynności nerek u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, krwimocz, ostra niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek u pacjentów z istniejącym wcześniej zaburzeniem czynności nerek.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($> 1/10$) Gorączka i objawy grypopodobne, czasami z towarzyszącym uczuciem osłabienia, sztywnością mięśni, zmęczeniem i uderzeniami gorąca Często ($> 1/100$, $< 1/10$) Reakcje w miejscu infuzji takie jak: ból, zaczerwienienie, obrzęk, stwardnienie; zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył, uogólnione bóle ciała
Badania diagnostyczne	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), łącznie z pojedynczymi doniesieniami Nieprawidłowe wyniki wskaźników badań czynnościowych wątroby, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie mocznika we krwi

Wiele z wymienionych powyżej działań niepożądanych może być związanych z chorobą podstawową.

4.9 Przedawkowanie

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

Brak danych dotyczących przedawkowania disodu pamidronianu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, bisfosfoniany
ATC: M05 BA 03

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

spc (PL) Pamidronat medac 3 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
National version: 26.07.2011

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 zakończone po zakończeniu infuzji.

Dystrybucja:

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

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

Wydalanie:

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

Charakterystyka u pacjentów:

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U ciężarnych samic szczura wykazano, że pamidronian przenika przez łożysko i gromadzi się w tkance kostnej płodu, w sposób podobny do obserwowanego u dorosłych zwierząt. Wykazano, że pamidronian disodowy 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 dożylnej), wydłuża okres ciąży i porodu u szczurów, zwiększając śmiertelność młodych.

W badaniach, w których ciężarnym szczurom podawano dożylnie pamidronian disodowy, 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 pamidronianu disodowego 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 kosztowaniem. Nie stwierdzono działania teratogennego.

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

Działanie rakotwórcze i mutagenne:

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

sodu wodorotlenek (do ustalenia wartości pH)

kwas solny (do ustalenia wartości pH)

woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

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

6.3 Okres ważności

Nie otwarta fiolka: 4 lata.

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkości opakowań:

- 1, 4 lub 10 fiolek zawierających 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
- 1, 4 lub 10 fiolek zawierających 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
- 1, 4 lub 10 fiolek zawierających 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
- 1, 4 lub 10 fiolek zawierających 30 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przed podaniem należy rozcieńczyć 5 % roztworem glukozy lub 0,9 % roztworem chlorku sodu.

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

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

Niewykorzystaną pozostałość produktu należy usunąć.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Fehlandtstraße 3

D-20354 Hamburg

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12236

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

18.04.2006 / 02.05.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.07.2011