CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clastodron, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Clastodron**,** 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 ml zawiera 60 mg disodu pamidronianu.

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera disodu pamidronian pięciowodny w ilości odpowiadającej 6 mg disodu pamidronianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór o pH 6,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie stanów związanych ze zwiększoną aktywnością osteoklastów:

- Hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową.
- Zmian osteolitycznych u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości w przebiegu raka piersi.
- Szpiczaka mnogiego III stopnia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wyłącznie do podawania w postaci infuzji dożylnej.

Disodu pamidronianiu nigdy nie wolno podawać jako szybkiego wstrzyknięcia (bolusa) (patrz punkt 4.4). Koncentrat należy rozcieńczyć przed podaniem w płynie infuzyjnym niezawierającym wapnia (chlorek sodowy 9 mg/ml (0,9%) lub glukoza 50 mg/ml (5%)) (patrz punkt 6.6) i podać w powolnej infuzji.

Szybkość podawania infuzji nigdy nie powinna przekraczać 60 mg/godzinę (1 mg/min), a stężenie disodu pamidronianu w płynie infuzyjnym nie powinno przekraczać 90 mg/250 ml. Dawkę 90 mg należy podawać zazwyczaj w 250 ml płynu infuzyjnego, w infuzji trwającej 2 godziny. U pacjentów ze stwierdzonym zaburzeniem lub z podejrzeniem zaburzenia czynności nerek (np. pacjenci z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową lub pacjenci ze szpiczakiem mnogim) zaleca się, aby szybkość infuzji nie przekraczała dawki 90 mg w 500 ml płynu infuzyjnego w infuzji trwającej 4 godziny (patrz również „Zaburzenia czynności nerek” poniżej). W celu zminimalizowania reakcji w miejscu podania infuzji, kaniulę należy ostrożnie wprowadzić do żyły o odpowiednio dużej średnicy.

Disodu pamidronian należy podawać pod nadzorem lekarza z dostępem do monitorowania skutków klinicznych i biochemicznych.

Hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową
Pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni z zastosowaniem 0,9% w/v roztworu chlorku sodu przed rozpoczęciem i podczas stosowania produktu leczniczego Clastodron.

Całkowita dawka disodu pamidronianu, którą należy podać podczas jednego cyklu leczenia zależy od początkowych stężeń wapnia w surowicy pacjenta. Poniższe wytyczne pochodzą z danych klinicznych i odnoszą się do wartości nieskorygowanego stężenia wapnia w surowicy. Jednakże u prawidłowo nawodnionych pacjentów dawki w podanych przedziałach odnoszą się również do wartości skorygowanego stężenia wapnia o stężenie białka lub albumin w surowicy.

Początkowe stężenie wapnia w surowicy		**Zalecana całkowita dawka disodu pamidronianu**	**Stężenie roztworu do infuzji**	**Maksymalna szybkość podawania 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

Całkowita dawka disodu pamidronianu może być podawana w postaci jednej infuzji lub w postaci infuzji wielokrotnych przez 2 do 4 kolejnych dni. Maksymalna dawka w pełnym cyklu leczenia wynosi 90 mg, zarówno w cyklu początkowym, jak i w kolejnych powtarzanych cyklach. Większe dawki nie wpływają na poprawę odpowiedzi klinicznej.

Istotne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy krwi zazwyczaj obserwuje się po 24 do 48 godzin po podaniu disodu pamidronianu, a normalizację stężenia wapnia uzyskuje się zwykle w ciągu 3 do 7 dni. Jeżeli nie osiągnie się normalizacji stężenia wapnia we krwi w tym czasie, można podać kolejną dawkę. Czas odpowiedzi na leczenie może się różnić u poszczególnych pacjentów, a leczenie można powtórzyć w przypadku każdego nawrotu hiperkalcemii. Dotychczasowe doświadczenie kliniczne sugeruje, że disodu pamidronian może być mniej skuteczny w miarę rosnącej liczby zastosowanych cykli leczenia.

Zmiany osteolityczne u pacjentów ze szpiczakiem mnogim
Zalecana dawka wynosi 90 mg, co 4 tygodnie.

Zmiany osteolityczne u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości w przebiegu raka piersi
Zalecana dawka wynosi 90 mg, co 4 tygodnie. Dawkę można również podawać w odstępach 3-tygodniowych, jeżeli pożądana jest zbieżność z chemioterapią. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia istotnego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia pacjenta.

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

Zaburzenia czynności nerek

Disodu pamidronianu nie należy podawać pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), z wyjątkiem przypadków zagrażającej życiu hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową, kiedy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Z powodu ograniczonych doświadczeń klinicznych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek brak jest zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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 disodu pamidronian, u których wykazano pogorszenie czynności nerek, leczenie tym produktem powinno być przerwane do czasu powrotu czynności nerek do około 10% prawidłowej wartości. To zalecenie zostało oparte na badaniach klinicznych, w których zaburzenie czynności nerek było definiowane następująco:

- 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 61-90 ml/min) do średniego (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) zaburzenia czynności nerek. U takich pacjentów szybkość infuzji nie powinna przekraczać 90 mg w czasie 4 godzin (średnio 20-22 mg/h).

Zaburzenia czynności wątroby
Mimo że pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby wykazują wyższe średnie wartości AUC i C_{max} w porównaniu z pacjentami, u których czynność wątroby jest prawidłowa, nie ma to istotnego znaczenia klinicznego. Chociaż pamidronian jest ciągle szybko usuwany z osocza prawie w całości do kości i podawany jest w przewlekłym leczeniu co miesiąc, nie oczekuje się kumulacji leku. Dlatego też nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Dane kliniczne u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie są dostępne (patrz punkt 4.4). W tej grupie pacjentów należy podawać pamidronian z ostrożnością.

Dzieci i młodzież
Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania pamidronianu u populacji pacjentów pediatrycznych i młodzieży (< 18 lat). Do czasu uzyskania nowych danych, pamidronian jest zalecany do stosowania tylko u pacjentów dorosłych.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Clastodron jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na pamidronian lub na inne bisfosfoniany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Produkt leczniczy Clastodron jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią (patrz także punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne
Disodu pamidronianu nigdy nie wolno podawać w postaci pojedynczego szybkiego wstrzyknięcia (bolusa), ale zawsze należy go rozcieńczyć, a następnie podawać w powolnej infuzji dożylnej (patrz punkt 4.2).

Przed podaniem disodu pamidronianu pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni. Jest to szczególnie ważne u pacjentów otrzymujących leki moczopędne.

Nie należy podawać disodu pamidronianu jednocześnie z innymi bisfosfonianami. W przypadku równoczesnego stosowania innych środków obniżających stężenie wapnia z sodu pamidronianem, może dochodzić do znaczącej hipokalcemii.

Po rozpoczęciu podawania pamidronianu należy monitorować wskaźniki metaboliczne związane z hiperkalcemią, w tym 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). Gorączka (objawy grypopodobne) może również być przyczyną pogorszenia stanu tych pacjentów.

U niektórych pacjentów z hiperkalcemią indukowaną przez nowotwór, z powodu zmian elektrolitowych związanych z tą chorobą i jej skutecznym leczeniem, mogą wystąpić drgawki.

Niewydolność nerek
Bisfosfoniany, w tym pamidronian, mogą wywoływać toksyczne działanie uszkadzające nerki, przebiegające jako zaburzenie czynności nerek i potencjalna ich niewydolność. Przypadki pogorszenia czynności nerek, włącznie z niewydolnością nerek, były obserwowane 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 w postaci niezmienionej głównie przez nerki (patrz punkt 5.2), w związku z czym ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być większe u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Ze względu na istnienie ryzyka wystąpienia mającego znaczenie kliniczne zaburzenia czynności nerek, które może prowadzić do ich niewydolności, pojedyncze dawki produktu nie powinny przekraczać 90 mg i powinien być przestrzegany zalecany czas 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 pamidronianu.

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

Chociaż pamidronian wydalany jest w postaci niezmienionej przez nerki, produkt leczniczy jest stosowany bez widocznego zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych u pacjentów ze znacznie zwiększonym stężeniem kreatyniny w osoczu (łącznie z pacjentami, u których prowadzono terapię nerkozastępczą zarówno hemodializą, jak i dializą otrzewnową). Jednakże doświadczenie w leczeniu disodu pamidronianem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny:>440 µmoli/litr lub 5 mg/dl u pacjentów z hiperkalcemią w przebiegu chorób nowotworowych; 180 µmoli/litr lub 2 mg/dl u pacjentów ze szpiczakiem mnogim) jest ograniczone. Jeżeli w ocenie klinicznej potencjalne korzyści z leczenia przewyższają ryzyko, w takich przypadkach należy ostrożnie stosować disodu pamidronian i kontrolować czynność nerek.

Istnieją ograniczone doświadczenia dotyczące stosowania disodu pamidronianu u pacjentów poddawanych hemodializie.

Niewydolność wątroby
Ze względu na brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, nie można podać zaleceń dotyczących tej grupy pacjentów (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

Uzupełnienie niedoborów wapnia i witaminy D

W przypadku braku hiperkalcemii, pacjentom z przerzutami nowotworowymi do kości z przewagą procesów litycznych lub szpiczakiem mnogim, z ryzykiem niedoborów wapnia lub witaminy D (np. w wyniku zaburzenia wchłaniania lub braku ekspozycji na światło słoneczne), jak również pacjentom z chorobą Pageta kości, należy podawać doustnie dodatkowo preparaty wapnia i witaminy D, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipokalcemii.

Martwica kości szczęki
O występowaniu martwicy kości szczęki donoszono 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.
U pacjentów z czynnikami ryzyka (np. rak, chemioterapia, kortykosteroidy, słaba higiena 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 nie istnieją dane, 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 korzyści do ryzyka.

Ból mięśniowo-kostny
Doświadczenie po wprowadzeniu pamidronianu do obrotu wykazało ciężki i sporadycznie powodujący niesprawność ból kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów leczonych bisfosfonianami. Disodu pamidronian 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, z większością przypadków wystąpienia objawów w ciągu kilku dni. U większości pacjentów objawy te zmniejszają się po zakończeniu leczenia. Część pacjentów miała nawroty objawów po powtórnym rozpoczęciu leczenia tym samym lekiem lub innym bisfosfonianem.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na maksymalną dawkę (90 mg), to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji disodu pamidronianu z lekami stosowanymi powszechnie w terapii nowotworów.

Jednoczesne stosowanie innych bisfosfonianów, innych leków zmniejszających stężenie wapnia i kalcytoniny może prowadzić do hipokalcemii z towarzyszącymi objawami klinicznymi (parestezje, tężyczka, niedociśnienie).

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

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

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

Ponieważ pamidronian wiąże się z tkanką kostną, teoretycznie może wpływać na wynik badania scyntygraficznego kości.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża
Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania pamidronianu w czasie ciąży. Brak jednoznacznych dowodów działania teratogennego w badaniach na zwierzętach, ale podawanie pamidronianu podczas całego okresu ciąży może być przyczyną zaburzeń mineralizacji kości u potomstwa zwierząt (patrz punkt 5.3). Pamidronian może stanowić ryzyko dla płodu i noworodka poprzez działanie farmakologiczne na homeostazę wapnia. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Dlatego też nie należy stosować pamidronianu podczas ciąży z wyjątkiem zagrażającej życiu hiperkalcemii.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy disodu pamidronian jest wydzielany do mleka matki. W badaniach na zwierzętach wykazano, że disodu pamidronian przenika do mleka matki. Nie można wykluczyć ryzyka u dziecka karmionego piersią. Dlatego też karmienie piersią jest przeciwwskazane u kobiet leczonych disodu pamidronianem (patrz także punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Należy uprzedzić pacjentów, że w rzadkich przypadkach po podaniu disodu pamidronianu w postaci infuzji mogą wystąpić senność i (lub) zawroty głowy i w takich przypadkach pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać potencjalnie niebezpiecznych urządzeń ani angażować się w inne czynności, które mogą być niebezpieczne ze względu na osłabioną zdolność koncentracji.

4.8 Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych to bezobjawowa hipokalcemia i gorączka (zwiększenie temperatury ciała o 1°C do 2°C), które zazwyczaj występują w ciągu pierwszych 48 godzin od infuzji. Gorączka zwykle ustępuje spontanicznie i nie wymaga leczenia.

Częstość została zdefiniowana przy zastosowaniu następującej konwencji:
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)
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Bardzo rzadko: uczynnienie wirusa opryszczki pospolitej oraz półpaśca

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Często: niedokrwistość, trombocytopenia, limfocytopenia
Bardzo rzadko: leukopenia

Zaburzenia układu immunologicznego
Niezbyt czesto: reakcje uczuleniowe, reakcje anafilaktyczne, skurcz oskrzeli (duszność) oraz obrzęk Quinckego
Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Bardzo często: hipokalcemia, hipofosfatemia
Często: hipomagnezemia, hipokaliemia
Rzadko: hiperkaliemia, hipernatremia

Zaburzenia układu nerwowego

Często:	ból głowy, objawowa hipokalcemia (parestezje, tężyczka), bezsenność, senność
Niezbyt często:	pobudzenie, splątanie, zawroty głowy, letarg, drgawki
Bardzo rzadko:	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 żółtych barw

Zaburzenia serca

Rzadko:	zastoinowa niewydolność serca (obrzęk) w wyniku nadmiernego nawodnienia
Nieznana:	migotanie przedsionków

Zaburzenia naczyniowe

Często:	nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często:	niedociśnienie tętnicze

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko:	duszność, obrzęk płuc
Bardzo rzadko:	zespół ostrego wyczerpania oddechowego dorosłych, śródmiąższowe zapalenie płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:	nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, biegunka, zaparcia, 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 kości, bóle mięśni, ból uogólniony
Niezbyt często:	kurcze mięśni
Bardzo rzadko:	martwica kości

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często:	ostra niewydolność nerek
Rzadko:	pogorszenie czynności nerek (patrz punkt 4.4). Ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych, w tym odmiana z zapadaniem się naczyń włosowatych, zespół nerczycowy, zaburzenia kłębuszków nerkowych. Opisane przypadki zazwyczaj wiązały się ze stosowaniem dużych dawek (przekraczanie zalecanych dawek lub skracanie odstępów czasowych) i (lub) długotrwałym stosowaniem.
Bardzo rzadko:	krwiomocz, pogorszenie współistniejącej choroby nerek, zaburzenia kanalików nerkowych, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często:	gorączka i objawy przypominające grypę, czasem z towarzyszącym złym samopoczuciem, dreszczami, zmęczeniem i nagłym zaczerwienieniem skóry twarzy
Często:	odczyny w miejscu podania infuzji: ból, zaczerwienienie, obrzęk, stwardnienie, zapalenie żyły, zakrzepowe zapalenie żyły

Badania diagnostyczne

Często:	zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi
Niezbyt często:	nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie stężenia mocznika w surowicy krwi

Wiele z wyżej wymienionych działań niepożądanych może mieć związek z chorobą podstawową.

Gdy porównywano działanie kwasu zoledronowego (4 mg) i pamidronianu (90 mg) w jednym badaniu klinicznym, liczba migotań przedsionków jako działań niepożądanych była większa w grupie pamidronianu (12/556, 2,2%) niż w grupie kwasu zoledronowego (3/563, 0,5%).
Wcześniej w badaniu klinicznym u pacjentów z osteoporozą pomenopauzalną zaobserwowano, że leczenie kwasem zoledronowym (5 mg) zwiększa częstość migotania przedsionków jako poważne zdarzenie niepożądane w porównaniu z placebo (1,3% w porównaniu do 0,6%). Mechanizm odpowiedzialny za zwiększoną częstość występowania migotania przedsionków w związku z leczeniem kwasem zoledronowym i pamidronianem nie jest znany.

Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu
Następujące działania niepożądane obserwowano po wprowadzeniu pamidronianu do obrotu. Ponieważ te raporty pochodzą od populacji o nieokreślonej wielkości i podlegają czynnikom zaburzającym badanie, nie jest możliwa wiarygodna ocena częstości ich występowania lub określenia związku przyczynowego z ekspozycją na produkt.
U pacjentów, głównie z nowotworem, leczonych bisfosfonianami, w tym pamidronianem, odnotowano przypadki występowania (niezbyt często) martwicy kości (szczególnie kości szczęki). U wielu pacjentów wystąpiły objawy zakażenia miejscowego, w tym zapalenia kości i szpiku, a także większość tych przypadków odnosi się do pacjentów z chorobą nowotworową po przebytej ekstrakcji zęba lub po przebyciu innych zabiegów stomatologicznych.
Do wielu 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 iż związek przyczynowy nie został potwierdzony, nie należy stosować zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej, ponieważ proces gojenia się ran może być wydłużony (patrz punkt 4.4). Dane wskazują na zwiększoną częstość zgłoszeń martwicy kości szczęki i żuchwy w zależności od typu guza (zaawansowany rak piersi, szpiczak mnogi).

4.9 Przedawkowanie

Brak jest dostępnych danych na temat przedawkowania pamidronianu.
Pacjenci, którzy otrzymali dawki większe niż zalecane, powinni być uważnie obserwowani. Klinicznie istotną hipokalcemię z parestezjami, tężyczką i niedociśnieniem tętniczym można wyrównać, podając glukonian wapnia w postaci infuzji. Nie należy się spodziewać wystąpienia ostrej hipokalcemii po podaniu pamidronianu, ponieważ stężenie wapnia w osoczu zmniejsza się stopniowo przez wiele dni po leczeniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki wpływające na strukturę i mineralizację kości – bisfosfoniany.
Kod ATC: M05B A03

Disodu pamidronian jest silnym inhibitorem osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej. *In vitro* wiąże się silnie z kryształami hydroksyapatytu i hamuje zarówno formowanie się, jak i rozpuszczanie tych kryształów. Hamowanie osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej *in vivo*, może być przynajmniej częściowo zależne od wiązania się produktu leczniczego z mineralnymi składnikami tkanki kostnej.

Pamidronian hamuje dostęp prekursorów osteoklastów do kości. Jednak zasadniczy sposób działania *in vitro* i *in vivo* zależy od miejscowego i bezpośredniego hamowania resorpcji przez związane

z tkanką kostną bisfosfoniany.

Badania doświadczalne wykazały, że pamidronian hamuje indukowaną przez nowotwory osteolizę, gdy podaje się go przed wszczepianiem lub podczas przeszczepiania komórek nowotworowych. Hamujący wpływ pamidronianu na hiperkalcemię występującą w przebiegu chorób nowotworowych jest uwidoczniony w zmianach biochemicznych, polegających na zmniejszeniu stężenia wapnia i fosforanów w surowicy krwi oraz wtórnie na zmniejszeniu wydalania w moczu wapnia, fosforanów i hydroksyproliny. Przy dawce 90 mg osiąga się normokalcemię u więcej niż 90% pacjentów.

Normalizacja stężenia wapnia w osoczu może także normalizować poziom stężenia hormonu przytarczyc w osoczu u odpowiednio nawodnionych pacjentów.

Stężenie białka podobnego do parathormonu (PTHrP – ang. parathyroid hormone-related protein) odwrotnie koreluje z odpowiedzią na pamidronian. Produkty lecznicze, które hamują kanalikowe wchłanianie zwrotne wapnia lub wydzielanie PTHrP mogą pomagać pacjentom, którzy nie odpowiadają na pamidronian.

Hiperkalcemia może prowadzić do niedoboru objętości płynu pozakomórkowego oraz zmniejszenia współczynnika przesączania kłębuszkowego (ang. GFR). Przez zmniejszenie stężenia wapnia we krwi disodu pamidronian poprawia GFR i zmniejsza zbyt duże stężenie kreatyniny w surowicy u większości pacjentów.

Badania kliniczne przeprowadzone u pacjentów z nowotworem piersi i z przerzutami nowotworowymi do kości z przewagą procesów litycznych oraz u pacjentów ze szpiczakiem mnogim wykazały, że disodu pamidronian zapobiega powikłaniom lub opóźnia powikłania ze strony układu kostnego (hiperkalcemia, złamania, radioterapia, zabiegi chirurgiczne kości, kompresja rdzenia kręgowego) oraz zmniejsza bóle kości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie
Disodu pamidronian podaje się w infuzji dożylnej. Wchłanianie jest z definicji 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 w osoczu wynosi ok. 0,8 godziny. Stężenie produktu leczniczego w stanie stacjonarnym występuje zatem podczas infuzji trwającej dłużej niż około 2-3 godziny. Maksymalne stężenie pamidronianu w osoczu wynoszące ok.10 nmol/ml występuje po podaniu infuzji dożylnej 60 mg pamidronianu w ciągu 1 godziny.

U zwierząt i ludzi podobny odsetek dawki pozostaje w organizmie po podaniu każdej dawki disodu pamidronianu. Kumulacja pamidronianu w kościach nie jest więc ograniczona zdolnością wiązania i zależy wyłącznie od podanej całkowitej dawki kumulacyjnej. Odsetek pamidronianu znajdującego się w krwi i związanego z białkami osocza jest względnie mały (ok. 54%), lecz zwiększa się, gdy stężenie wapnia w osoczu jest patologicznie podwyższone.

Wydalanie
Pamidronian nie jest wydalany na drodze procesów biotransformacji i jest prawie w całości wydalany przez nerki. Po infuzji dożylnej około 20-55% dawki występuje w ciągu 72 godzin w moczu w postaci niezmienionego pamidronianu. Podczas badań eksperymentalnych wykazano, że niewydalona część dawki pozostaje w organizmie. Odsetek dawki pozostający w organizmie nie zależy ani od wielkości

dawki (w zakresie 15-180 mg), ani od szybkości infuzji (w zakresie 1,25-60 mg/h). Wydalanie pamidronianu w moczu przebiega dwustopniowo; okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 1,6 i 27 godzin. Całkowity klirens osoczowy wynosi około 180 ml/min, a klirens nerkowy produktu leczniczego wynosi około 54 ml/min i można stwierdzić korelację klirensu nerkowego pamidronianu z klirensem kreatyniny.

Dane dotyczące pacjentów
Klirensy pamidronianu - wątrobowy i metaboliczny - nie mają istotnego znaczenia. Disodu pamidronian wykazuje niewielką zdolność do interakcji z innymi lekami, zarówno na poziomie metabolicznym, jak również 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), u których stwierdzono chorobę nowotworową związaną z ryzykiem wystąpienia przerzutów do kości. Każdy z pacjentów otrzymywał jednorazowo 90 mg disodu pamidronianu w postaci 4-godzinnej infuzji. Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w farmakokinetyce między pacjentami o prawidłowej i zaburzonej czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby stwierdzono zwiększenie wartości AUC (o 39,7%) i C_{max} (o 28,6%). Różnica nie została uznana za znaczącą klinicznie. Średni współczynnik oparty na parametrze transformowanym logarytmicznie pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stosunku do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby wynosił 1,38 (90% CI 1,12-1,70; p=0,02) dla AUC i 1,23 (90% CI 0,89-1,70; p=0,27) dla C_{max}. Nie mniej jednak pamidronian był w dalszym ciągu szybko eliminowany z krwi. Nie wykrywano obecności pamidronianu w krwi u pacjentów po upływie 12 do 36 godzin od podania produktu leczniczego. Disodu pamidronian podawany jest raz w miesiącu, dlatego nie spodziewa się jego 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) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U ciężarnych samic szczurów wykazano, że pamidronian przenika przez łożysko płodu i gromadzi się w kości w sposób podobny do obserwowanego u zwierząt dorosłych. Podczas podawania przez cały okres ciąży u zwierząt pamidronian może być przyczyną zaburzenia mineralizacji kości, szczególnie kości długich, powodując zniekształcenia kątowe. Disodu pamidronian podawany doustnie w dawkach 60 mg/kg (co w przybliżeniu odpowiada 1,2 mg/kg podawane dożylnie) i powyżej (0,7 razy najwyższej zalecanej dawki dla człowieka w jednym wlewie dożylnym) powoduje wydłużenie długości ciąży i porodu u samic szczurów, powodując zwiększenie śmiertelności młodych.

Nie ma jednoznacznych dowodów na działanie teratogenne w badaniach na ciężarnych samicach szczurów, którym dożylnie podawano disodu pamidronian, chociaż duże dawki (12 i 15 mg/kg mc./dobę) były związane z zatruciem matki i płodu, wadami rozwojowymi (obrzęk płodu i skrócenie kości) i dawki 6 mg/kg i większe z ograniczeniem kostnienia. Niższe dawki dożylne disodu pamidronianu (1-6 mg/kg/dobę) wpływały (niepokój przedporodowy i fetotoksyczność) na prawidłowy poród u szczurów. Skutki te, to znaczy: zaburzenia rozwojowe płodu, wydłużenie porodu i zmniejszenie współczynnika przeżywalności młodych były prawdopodobnie spowodowane przez zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy matki.

Z powodu toksycznego działania na matkę, jedynie małe dawki dożylne były badane u ciężarnych samic królików, ale największa wykorzystana dawka (1,5 mg/kg mc./dobę) była związana ze zwiększo-

nym współczynnikiem resorpcji kości i zmniejszonym kostnieniem. Jednakże nie było dowodów na działanie teratogenne.

Toksyczność pamidronianu po podaniu dożylnym charakteryzuje się bezpośrednim (cytotoksycznym) działaniem na narządy dobrze ukrwione, zwłaszcza żołądek, płuca, nerki. W badaniach na zwierzętach po podaniu dożylnym uszkodzenia kanalików nerkowych były znaczące i wynikały z niepożądanego działania terapii.

Karcenogeneza i mutageneza
Disodu pamidronian podawany doustnie codzienne nie był rakotwórczy u myszy w 80 tygodniu lub 104 tygodniu badania.
Disodu pamidronian nie wykazał działania genotoksycznego w standardowym zestawie testów na mutacje genów i uszkodzenia chromosomów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas fosforowy
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Pamidronian tworzy połączenia z kationami dwuwartościowymi i nie należy go dodawać do płynów infuzyjnych zawierających wapń.

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem tych wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolki zamknięte: 2 lata.

Po otwarciu: zawartość fiolki powinna zostać zużyta niezwłocznie po pierwszym otwarciu fiolki.

Po rozcieńczeniu: Stabilność chemiczna i fizyczna została wykazana w 0,9% roztworze chlorku sodu i 5% glukozie przez 24 godziny, jeśli produkt jest przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien zostać zużyty niezwłocznie. Jeżeli nie zostanie on natychmiast użyty, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik i zwykle okres ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

6 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: fiolki ze szkła (typ I) z gumowym korkiem i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off tear-off o pojemności 10 ml.

Wielkości opakowań:
6 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w 10 ml fiolkach (60 mg): 1, 2, 4 i 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Należy rozcieńczyć przed podaniem.

Instrukcja rozcieńczenia
Roztwory do infuzji chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) i glukozy 50 mg/ml (5%) (wolne od jonów wapnia i bez konserwantów) są jedynymi zatwierdzonymi roztworami do rekonstytucji produktu leczniczego Clastodron, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Należy stosować techniki aseptyczne podczas rozcieńczania produktu leczniczego Clastodron, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Stężenie disodu pamidronianu w roztworze infuzyjnym nie powinno przekraczać 90 mg/250 ml.
Należy stosować wyłącznie klarowne roztwory, wolne od zanieczyszczeń.
Szybkość podawania infuzji nigdy nie powinna przekraczać 60 mg/godzinę (1 mg/min).

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 17398

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

2010-10-15

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010-10-15