

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pamistad, 3 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

Jedna fiolka o objętości 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 15 mg pamidronianu disodu.

Jedna fiolka o objętości 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 30 mg pamidronianu disodu.

Jedna fiolka o objętości 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 60 mg pamidronianu disodu.

Jedna fiolka o objętości 30 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 90 mg pamidronianu disodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zmian związanych z nasiloną aktywnością osteoklastyczną:

- Hiperkalcemia pochodzenia nowotworowego.
- Zmiany osteolityczne u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości w przebiegu raka sutka.
- Szpiczak mnogiego stadium III.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Pamistad jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji, zatem przed zastosowaniem wymaga zawsze rozcieńczenia w płynie infuzyjnym nie zawierającym wapnia (0,9% chlorku sodu lub 5% glukozy). Przygotowany roztwór należy podawać w powolnej infuzji (patrz także punkt 4.4).

Pamidronianu disodu nie wolno podawać w postaci wstrzyknięcia (bolusu) dożylnego (patrz punkt 4.4).

Informacje dotyczące zgodności z płynami infuzyjnymi - patrz punkt 6.6.

Szybkość infuzji nie powinna nigdy przekraczać 60 mg/godz. (1 mg/min), a stężenie pamidronianu disodu w roztworze infuzyjnym nie powinno być większe niż 90 mg/250 ml. Dawkę 90 mg należy zwykle podawać w postaci 2-godzinnej infuzji w 250 ml roztworu do infuzji. Jednak, u pacjentów ze szpiczakiem mnogim oraz u pacjentów z hiperkalcemią pochodzenia nowotworowego zaleca się, by szybkość infuzji nie przekraczała 90 mg w 500 ml, podawanych w ciągu 4 godzin. W celu

zminimalizowania odczynu w miejscu infuzji, wenflon trzeba ostrożnie umieścić w stosunkowo dużej żyłę.

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

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania pamidronianu sodu u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat) (patrz punkt 4.4).

Należy stosować świeżo przygotowany i przejrzysty roztwór!

Hiperkalcemia wywołana przez nowotwór:

Zaleca się nawodnienie pacjentów 0,9% roztworem chlorku sodu przed i (lub) podczas leczenia (patrz punkt 4.4).

Całkowita dawka pamidronianu sodu na jeden cykl leczenia zależy od początkowego stężenia wapnia w surowicy pacjenta. Wytyczne podane poniżej sporządzono na podstawie danych klinicznych uwzględniających nieskorygowane wartości stężeń wapnia. Niemniej jednak, dawki mieszczące się w podanych zakresach mają zastosowanie także dla wartości stężeń wapnia skorygowanych stosownie do zawartości białka lub albumin u nawodnionych pacjentów.

Wyjściowe stężenie wapnia w osoczu		Zalecana całkowita dawka pamidronianu sodu	Stężenie roztworu do infuzji	Maksymalna szybkość infuzji
(mmol/l)	(mg%) (mg/100 ml)	(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 pamidronianu sodu można podać zarówno w pojedynczej infuzji lub w kilku infuzjach w ciągu 2 do 4 kolejnych dni. Maksymalna dawka na pełną kurację wynosi 90 mg, zarówno we wstępnej fazie leczenia, jak powtarzanych cyklach. Stosowanie większych dawek nie zwiększa odpowiedzi klinicznej.

Istotne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy następuje zazwyczaj w ciągu 24 do 48 godzin od podania pamidronianu sodu, a normalizacja stężenia wapnia osiągana jest zazwyczaj w ciągu 3 do 7 dni. Jeśli w tym okresie nie zostanie osiągnięte prawidłowe stężenie wapnia w surowicy, można podać kolejne dawki produktu. Okres trwania odpowiedzi na leczenie może różnić się u poszczególnych pacjentów, a leczenie można powtórzyć w przypadku nawrotu hiperkalcemii. Z doświadczeń klinicznych wynika, że pamidronian sodu może stawać się mniej skuteczny w miarę zwiększania liczby stosowanych cykli leczenia.

Przerzuty nowotworowe do kości z przewagą procesów litycznych i szpiczak mnogi

Zalecana dawka pamidronianu sodu 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, pamidronian sodu można również stosować co 3 tygodnie.

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

Zalecana dawka wynosi 90 mg co 4 tygodnie. Dawkę produktu można podawać w odstępach 3 tygodniowych, zgodnie z planowanym równoczesnym podaniem chemioterapii. Leczenie należy kontynuować dopóki nie będzie istotnego pogorszenia 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

Zaburzenia czynności nerek

Nie należy stosować produktu Pamistad u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) z wyjątkiem zagrażającej życiu hiperkalcemii wywołanej przez nowotwór, gdy korzyści wynikające z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko (patrz też punkt 4.4 i 5.2).

Tak jak w przypadku innych dożylnych bisfosfonianów zaleca się monitorowanie czynności nerek, na przykład kontrola stężenia kreatyniny w surowicy przed podaniem każdej kolejnej dawki pamidronianu disodu. U pacjentów otrzymujących pamidronian disodu z powodu przerzutów do kości, u których występuje pogorszenie czynności nerek, należy przerwać podawanie pamidronianu disodu dopóki czynność nerek nie powróci do wartości mieszczących się w granicach 10% wartości początkowej. Zalecenie to jest oparte na badaniach klinicznych, w których zaburzenie czynności nerek było definiowane jako:

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

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u pacjentów z chorobą nowotworową i prawidłową lub zaburzoną czynnością nerek wykazały, że dostosowanie dawki produktu leczniczego nie jest konieczne 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/4 h (około 20 mg/h do 22 mg/h).

Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne wykazały, że nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania u pacjentów z łagodnym do średniego zaburzeniem czynności wątroby. Pamidronian disodu nie był badany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Znana lub podejrzewana nadwrażliwość na pamidronian disodu lub inne bisfosfoniany, lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Karmienie piersią jest przeciwwskazane (patrz też punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt Pamistad jest koncentratem do sporządzania infuzji dożylnych; nie wolno podawać go w postaci szybkiego wstrzyknięcia (bolus); musi być rozcieńczony i podawany w powolnej infuzji (patrz punkt 4.2).

Przed podaniem leku należy ocenić bilans płynów (ilość wydalanego moczu, dobową masę ciała) i upewnić się, że pacjent jest odpowiednio nawodniony. Jest to szczególnie ważne u pacjentów

otrzymujących leki moczopędne. Doświadczenia dotyczące stosowania pamidronianu disodu u pacjentów hemodializowanych są niewielkie.

Po rozpoczęciu terapii produktem Pamistad należy monitorować stężenie elektrolitów, wapnia i fosforanów pacjentów surowicy. Pacjenci po przebytej operacji tarczycy mogą być szczególnie podatni na rozwój hipokalcemii spowodowanej względną niedoczynnością przytarczyc.

U pacjentów z chorobami serca, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, dodatkowa podaż soli może spowodować niewydolność serca (niewydolność lewej komory lub zastoinową niewydolność serca). Gorączka (objawy grypopodobne) może również być przyczyną pogorszenia stanu klinicznego tych pacjentów.

U pacjentów z niedokrwistością, leukopenią lub małopłytkowością należy regularnie kontrolować wskaźniki hematologiczne.

Produkt leczniczy w maksymalnej dawce (90 mg) zawiera 0,65 mmol sodu. Należy to uwzględniać u pacjentów stosujących dietę ubogą sodową.

U niektórych pacjentów z hipokalcemią wywołaną przez nowotwór obserwowano występowanie drgawek spowodowane zaburzeniami elektrolitowymi związanymi tak z chorobą podstawową jak i jej leczeniem.

Niewydolność nerek

Bisfosfoniany, w tym pamidronian disodu, mogą wywoływać toksyczne działanie uszkadzające nerki, przebiegające jako zaburzenia 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 disodu. Opisywano również przypadki pogorszenia czynności nerek (w tym niewydolności nerek) po długotrwałym leczeniu pamidronianem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Chociaż pamidronian jest wydalany w postaci niezmienionej przez nerki (patrz punkt 5.2), ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony nerek może być większe u pacjentów z zaburzona czynnością nerek (łącznie z pacjentami, u których prowadzono terapię nerkozastępczą zarówno hemodializą, jak i dializą otrzewnową). Jednakże, dane dotyczące stosowania pamidronianu disodu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy: > 440 mikromoli/litr, lub 5 mg/dl u pacjentów z hiperkalcemią w przebiegu chorób nowotworowych (ang. TIH - Tumor Induced Hypercalcemia); 180 mikromoli/litr lub 2 mg/dl u pacjentów ze szpiczakiem mnogim) jest ograniczone. Jeżeli w ocenie klinicznej potencjalne korzyści z leczenia przewyższają ryzyko, należy ostrożnie stosować Pamistad i kontrolować czynność nerek.

Jeśli istnieje ryzyko wystąpienia istotnego klinicznie zaburzenia czynności nerek, które może prowadzić do ich niewydolności, pojedyncza dawka pamidronianu disodu nie powinna przekraczać 90 mg i powinny być przestrzegane zalecane czasu infuzji (patrz punkt 4.2).

Tak jak w przypadku innych podawanych dożylnie bisfosfonianów, zaleca się monitorowanie czynności nerek, np. kontrole stężenia kreatyniny w surowicy przed podaniem każdej dawki pamidronianu disodu.

U pacjentów otrzymujący często i długotrwale infuzje pamidronianu, u pacjentów z istniejącą chorobą nerek lub predyspozycją do zaburzeń czynności nerek (np. pacjenci ze szpiczakiem mnogim i (lub) hiperkalcemią w przebiegu chorób nowotworowych), należy okresowo kontrolować wskaźniki laboratoryjne (stężenie kreatyniny w surowicy oraz BUN (ang. BUN - Blood Urea Nitrogen)) i kontrolować okresowo kliniczne parametry czynności nerek. Jeżeli podczas leczenia pamidronianem nastąpi pogorszenie czynności nerek, należy przerwać infuzję. Opisywano przypadki pogorszenia się czynności nerek (w tym niewydolność nerek) w następstwie długotrwałego leczenia pamidronianem u pacjentów przerzutami nowotworowymi do kości lub ze szpiczakiem mnogim. Jednakże

obserwowano również progresję choroby podstawowej i (lub) współistniejących powikłań, i dlatego nie udowodniono przyczynowego związku ze stosowaniem pamidronianu.

Przed rozpoczęciem leczenia hiperkalcemii w przebiegu chorób nowotworowych, należy zapewnić właściwe, dożylne nawodnienie, celem przywrócenia diurezy. Podczas leczenia należy prowadzić właściwe nawodnienie, należy jednak unikać nadmiernego nawodnienia

Nie należy podawać produktu leczniczego Pamistad z innymi bisfosfonianami, ponieważ skutki takiego leczenia nie zostały zbadane. W przypadku stosowania jednocześnie z pamidronatem diodowym innych produktów leczniczych zmniejszających stężenie wapnia, może wystąpić znaczna hipokalcemia.

Niewydolność wątroby

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

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

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

Uzupełnienie niedoborów wapnia i witaminy D

W przypadku braku hiperkalcemii, pacjentom z przerzutami nowotworowymi do kości z przewagą procesów litycznych lub szpicakiem mnogim z ryzykiem niedoborów wapnia lub witaminy D jak również pacjentom z chorobą Paleta kości, należy podawać doustnie dodatkowo preparaty wapnia witaminy D, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipokalcemii.

Martwica kości szczęki

U pacjentów z nowotworami, u których w terapii stosowano również pamidronian, opisywano martwicę kości szczęki. Martwica kości szczęki ma wiele udokumentowanych czynników ryzyka, w tym raka, leczenie skojarzone (chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy) i chorób współistniejących (np. niedokrwistość, koagulopatie, zakażenia, wcześniej istniejące choroby jamy ustnej).

Większość zgłoszonych przypadków była związana z zabiegami stomatologicznymi, takimi jak ekstrakcja zęba. Wielu z pacjentów otrzymywało również chemioterapię lub kortykosteroidy i miało objawy miejscowego zakażenia, w tym zapalenia szpiku.

Badania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz dane literaturowe wskazują na zwiększoną częstość występowania przypadków martwicy kości szczęki w przypadku określonych nowotworów (zaawansowany rak piersi, szpiczak mnogi) i określonego stanu uzębienia (ekstrakcja zęba, choroby przyzębia, miejscowy uraz, w tym złe dopasowanie protezy zębowej). Przed rozpoczęciem leczenia pamidronianem należy rozważyć u pacjenta badanie i właściwą poradę stomatologa (np. zachowanie odpowiedniej higieny jamy ustnej).

Podczas leczenia pamidronianem, w miarę możliwości, pacjenci powinni unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. U pacjentów, u których podczas leczenia pamidronianem wystąpiła martwica kości szczęki, zabiegi stomatologiczne mogą prowadzić do zaostrzenia stanu. Brak danych sugerujących, czy u pacjentów wymagających interwencji stomatologicznej, przerwanie leczenia pamidronianem zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki. Postępowanie należy zaplanować w oparciu o ocenę kliniczną lekarza prowadzącego leczenie, indywidualnie dla każdego pacjenta, po ocenie korzyści i ryzyka.

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.

Ból mięśniowo-kostny

Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu pamidronianu, wskazują na występowanie silnego i sporadycznie powodującego niesprawność bólu kości, stawów lub mięśni u pacjentów leczonych bisfosfonianami. Jednak takie doniesienia nie były częste. Pamidronian disodu należy do tej kategorii leków. Czas pojawienia się objawów może być różny: od jednego dnia do kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia. U większości pacjentów objawy te ustępują po zakończeniu leczenia. Część pacjentów miała nawrót objawów po powtórным rozpoczęciu leczenia tym samym produktem leczniczym lub innym bisfosfonianem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pamidronian disodu był bez istotnych interakcji stosowany równocześnie z powszechnie używanymi lekami przeciwnowotworowymi.

Nie należy stosować produktu Pamistad równocześnie z innymi bisfosfonianami (patrz również punkt 4.4).

Leczenie skojarzone z innymi bisfosfonianami, innymi preparatami stosowanymi w hiperkalcemii i kalcytoniną może powodować hipokalcemię z towarzyszącymi objawami klinicznymi (parestezje, tężyżka, niedociśnienie tętnicze).

U pacjentów z ciężką hiperkalcemią, pamidronian był skutecznie stosowany w połączeniu z kalcytoniną i mitramycyną, co powodowało szybsze zmniejszenia stężenia wapnia.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania pamidronianu disodu z innymi, potencjalnie nefrotoksycznymi produktami leczniczymi.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim ryzyko zaburzeń czynności nerek może być większe, jeśli pamidronian disodu jest podawany jednocześnie z talidomidem.

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie podczas ciąży

Brak dostatecznych danych dotyczących stosowania pamidronianu disodu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach nie ma jednoznacznych danych na działanie teratogenne pamidronianu disodu.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Disodu pamidronian może stwarzać zagrożenie dla płodu i noworodka z uwagi na działanie farmakologiczne na homeostazę wapniową.

Jeżeli produkt leczniczy jest podawany w początkowym okresie ciąży u zwierząt, pamidronian może spowodować zaburzenia mineralizacji kości, szczególnie w kościach długich, co powodowało ich kątowych skrzywień.

Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Dlatego też nie zaleca się stosowania pamidronianu u kobiet w ciąży, z wyjątkiem przypadków zagrażających życiu hiperkalcemii.

Stosowanie podczas laktacji

Nie wiadomo, czy Pamistad przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie pamidronianu disodu do mleka samic, nie można więc wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. W związku z potencjalnym znacznym wpływem pamidronianu na mineralizację kości, u kobiet otrzymujących pamidronian disodowy karmienie piersią jest przeciwwskazane (patrz też punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pamidronian disodu wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy ostrzec pacjentów, że w rzadkich przypadkach po infuzjach pamidronianu disodu mogą wystąpić senność i (lub) zawroty głowy, w takich przypadkach pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać potencjalnie niebezpiecznych urządzeń mechanicznych ani podejmować czynności, których wykonanie może być niebezpieczne ze względu na zmniejszoną zdolność koncentracji.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane pamidronianu disodu są zazwyczaj łagodne i przemijające. Najczęściej ($\geq 1/10$) występujące działania niepożądane to bezobjawowa hipoklcemia, objawy grypopodobne i nie duża gorączka. Gorączka ta (zwiększenie temperatury o 1°C do 2°C), zwykle występuje w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki, jest zależna od dawki, przemijająca, często bez innych objawów towarzyszących i zwykle trwa nie dłużej niż 24 h.

Ostre objawy grypopodobne występują zwykle tylko po podaniu pierwszej infuzji pamidronianu. Często ($\geq 1/100$ $< 1/10$) występuje miejscowe zapalenie tkanek miękkich w miejscu wstrzyknięcia, zwłaszcza podczas podawania największych dawek produktu.

Rzadko opisywano martwicę kości, głównie obejmującą żuchwę (patrz 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności”).

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

Częstość 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 ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki.

Częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo rzadko Uczynnienie wirusa <i>Herpes simplex</i> , uczynnienie zakażenia <i>Herpes zoster</i>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często Limfopenia, niedokrwistość, małopłytkowość Niezbyt często Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często Nadwrażliwość łącznie z reakcjami anafilaktycznymi, skurczem oskrzeli, dusznością, obrzękiem Quinckego (naczynioruchowym)

	Bardzo rzadko Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Hipokalcemia, hipofosfatemia Często Hipomagnezemia, hipokaliemia Niezbędnie często Hiperkaliemia, hipernatremia Bardzo rzadko Hipernatremia ze stanem dezorientacji
Zaburzenia układu nerwowego	Często Bóle głowy, objawowa hipokalcemia (parestezje, tężyczka, kurcze mięśniowe), bezsenność, senność Niezbędnie często Pobudzenie ruchowe, dezorientacja, zawroty głowy, drgawki Bardzo rzadko Omamy wzrokowe
Zaburzenia oka	Często Zapalenie spojówek Niezbędnie często Zapalenie błony naczyniowej (zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego), zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki Bardzo rzadko Widzenie w żółtych barwach, zapalenie tkanek oczodołu
Zaburzenia serca / zaburzenia naczyniowe	Często Nadciśnienie tętnicze Niezbędnie często Niedociśnienie tętnicze Bardzo rzadko Zaostrzenie objawów choroby serca (niewydolność lewokomorowa lub zastoinowa niewydolność serca) z dusznością, obrzękiem płuc z powodu nadmiernego nawodnienia Częstość nieznana Migotanie przedsionków
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), choroba śródmiąższowa płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często Nudności, wymioty, ból brzucha, utrata apetytu, biegunka, zaparcie, zapalenie błony śluzowej żołądka Niezbędnie często Niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Wysypka Niezbędnie często Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często Przemijające bóle kości, bóle stawów, bóle mięśni, ból uogólniony Niezbędnie często Kurcze mięśni, martwica kości, pierwotnie dotycząca szczęki Rzadko W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano następujące działania: nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów).
Zaburzenia nerek i dróg	Niezbędnie często

moczowych	Ostra niewydolność nerek Rzadko Ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych w tym zapadające, zespół nerczycowy, zaburzenia czynności kanalików nerkowych, nefropatia kłębuszkowa, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek Bardzo rzadko Pogorszenie czynności nerek u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, krwimocz, pogorszenie czynności nerek u pacjentów z wcześniej istniejącym zaburzeniem nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Gorączka i objawy grypopodobne, czasem z towarzyszącym uczuciem osłabienia, dreszczami, uczuciem zmęczenia i uderzeniami gorąca Często Reakcje w miejscu podania, jak np. miejscowy ból, wysypka, miejscowy obrzęk, stwardnienie lub zapalenie żył w miejscu wstrzykiwania, zakrzepowe zapalenie żył, uogólnione bóle
Badania diagnostyczne	Bardzo często Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Bardzo rzadko Nieprawidłowe wyniki wskaźników badań czynności wątroby, zwiększone stężenie mocznika we krwi

Liczne z wyżej wymienionych działań niepożądanych mogą być związane z chorobą podstawową.

Migotanie przedsionków: Po porównaniu działania kwasu zoledronowego (4 mg) i pamidronianu (90 mg) w jednym z badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania działania niepożądanego w postaci migotania przedsionków była większa w grupie otrzymującej pamidronian (12/556, 2,2%) niż w grupie otrzymującej kwas zoledronowy (3/563, 0,5%). We wcześniejszych badaniach klinicznych u pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną zaobserwowano, że u pacjentek otrzymujących kwas zoledronowy (5 mg) migotanie przedsionków, które było ciężkim działaniem niepożądanym występowało częściej niż w grupie placebo (1,3% wobec 0,6%). Nie jest znany mechanizm powodujący zwiększenie częstości występowania migotania przedsionków powiązany z kwasem zoledronowym i pamidronianem.

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

Następujące działania niepożądane obserwowano po wprowadzeniu pamidronianu disodu do obrotu. U pacjentów, głównie z nowotworem, leczonych bisfosfonianami, w tym pamidronianem disodu, 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. Dane wskazują na zwiększoną częstość zgłoszeń martwicy kości szczęki i zuchwy w zależności od typu guza (zaawansowany rak piersi, szpiczak mnogi).

4.9 Przedawkowanie

Należy uważnie kontrolować pacjentów, którzy otrzymali dawki większe niż zalecane. W przypadku wystąpienia istotnej klinicznie hipokalcemii z parestezjami, tężyczką i zmniejszeniem ciśnienia

tętniczego, ustąpienie objawów można uzyskać po podaniu infuzji z glukonianu wapnia. Ostra hipokalcemia nie powinna wystąpić, jeśli stężenie wapnia w osoczu zmniejsza się stopniowo, przez kilka dni po leczeniu.

Brak danych dotyczących przedawkowania pamidronianu disodu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty lecznicze wpływające na strukturę i mineralizację kości; bisfosfoniany;

Kod ATC: M05 BA03

Pamidronian diodu, substancja czynna produktu Pamistad, jest silnym inhibitorem osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej. *In vitro* wiąże się silnie z kryształkami hydroksyapatytu i hamuje zarówno formowanie się, jak i rozpuszczanie kryształków. Hamowanie osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej *in vivo*, może być przynajmniej częściowo zależne od wiązania się preparatu ze składnikami mineralnymi tkanki kostnej.

Pamidronian hamuje dostęp prekursorów osteoklastów do kości i indukuje przekształcenie w dojrzałe, absorbujące osteoklasty. Jednak zasadniczy sposób działania *in vitro* i *in vivo* produktu zależy od miejscowego i bezpośredniego hamowania resorpcji związanych z tkanką kostną bisfosfonianów.

Badania doświadczalne wykazały, że pamidronian hamuje indukowaną przez nowotwory osteolizę wtedy, gdy podawany jest lub podczas wszczepienia lub w okresie przeszczepiania komórek nowotworowych. Hamujący wpływ pamidronianu disodu na hiperkalcemię w przebiegu chorób nowotworowych cechują zmiany biochemiczne polegające na zmniejszeniu stężenia wapnia i fosforanów w surowicy oraz wtórnie na zmniejszeniu wydalania w moczu wapnia, fosforanów i hydroksyprowiny. Dawka 90 mg u ponad 90% pacjentów normalizuje stężenie wapnia w surowicy. U prawidłowo nawodnionych pacjentów, normalizacja stężenia wapnia w osoczu może również powodować normalizację stężenia hormonu przytarczyc w osoczu.

Stężenie białka związanego z hormonem przytarczyc (ang. Pthrp - Parathyroid hormone-related protein) w surowicy krwi jest odwrotnie proporcjonalnie zależne do odpowiedzi na pamidronian. Stosowanie produktów leczniczych hamujących reabsorpcję wapnia lub w kanalikach wydzielanie Pthrp może być pomocne u pacjentów nie reagujących na leczenie pamidronianem.

Hiperkalcemia może powodować zmniejszenie objętości płynu pozakomórkowego oraz zmniejszenie współczynnika przesączania kłębuszkowego (ang. GFR - Glomerular Filtration Rate). Pamidronian disodu, w wyniku zmniejszenia stężenia wapnia we krwi, poprawia przesączanie kłębuszkowe i zmniejsza zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy u większości pacjentów.

Pamidronian stosowany wraz z ogólną terapią przeciwnowotworową zmniejsza występowanie powikłań dotyczących układu szkieletowego takich jak złamania kości innych niż złamania trzonu kręgu, konieczność stosowania radioterapii i leczenia operacyjnego ze względu na powikłania kostne i wydłuża okres do wystąpienia pierwszych zmian w kościach.

Pamidronian może również zmniejszać bóle kostne u około 50% kobiet z zaawansowanym rakiem sutka i z klinicznie stwierdzonymi przerzutami do kości. U kobiet z nieprawidłowym wynikiem scyntygrafii układu kostnego i prawidłowym obrazem na zdjęciach rentgenowskich kości, głównym wskazaniem do podjęcia leczenia jest ból.

Wykazano, że stosowanie pamidronianu powoduje zmniejszenie bólu, zmniejszenie liczby złamań patologicznych i potrzebę stosowania radioterapii, koryguje hiperkalcemię i korzystnie wpływa na jakość życia u pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem mnogim.

Metaanaliza stosowania bisfosfonianów u >1100 pacjentów ze szpiczakiem mnogim wykazała, że (ang. NNT - Number Needed to Treat) liczba pacjentów wymagających leczenia aby zapobiec jednemu złamaniu trzonu kręgu wynosi 10, a NNT aby zapobiec odczuwaniu bólu przez danego pacjenta wynosi 11, przy czym najlepsze wyniki obserwowano podczas zastosowania pamidronianu i kłodronianu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Charakterystyka ogólna

Pamidronian wykazuje silne powinowactwo do uwapnionych tkanek, a w toku badań doświadczalnych o określonym czasie trwania nie obserwowano całkowitej eliminacji pamidronianu z ustroju. Z tego względu uwapnienie tkanki uznaje się za miejsce „pozornej eliminacji”.

Wchłanianie:

Pamidronian disodu podawany jest drogą infuzji dożylniej. Z definicji, wchłanianie jest całkowite po zakończeniu infuzji.

Dystrybucja:

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

Podobny odsetek (około 50%) dawki pozostaje w ustroju po podaniu różnych dawek (30 mg do 90 mg) pamidronianu disodu, niezależnie od czasu trwania infuzji (4 lub 24 h). Jak z tego wynika, kumulacja pamidronianu disodu w tkance kostnej nie jest ograniczona zdolnością wiązania i zależy wyłącznie od całkowitej podanej dawki podczas całego okresu leczenia. Odsetek pamidronianu znajdującego się we krwi krążącej i związanego z białkami osocza jest względnie mały (poniżej 50%), lecz zwiększa się, gdy patologicznie zwiększone jest stężenie wapnia w osoczu.

Wydalenie:

Pamidronian nie jest wydalany na drodze biotransformacji. Po infuzji dożylniej około 20% do 55% dawki wydala się w moczu w ciągu 72 godzin w postaci niezmienionej. Podczas badań doświadczalnych wykazano, że nie wydalona część dawki produktu pozostaje w organizmie. Na podstawie wydalania w moczu pamidronianu obserwowano dwie fazy wydalania z pozornym okresem półtrwania wynoszącym około 1,6 i 27 godzin. Całkowity klirens osoczowy i nerkowy wynosi odpowiednio 88 ml/min do 254 ml/min i 38 ml/min do 60 ml/min. Pozorny klirens osoczowy wynosi około 180 ml/min. Pozorny klirens nerkowy wynosi około 54 ml/min i istnieje tendencja do korelacji klirensu nerkowego z klirensiem kreatyniny.

Charakterystyka u pacjentów:

Klirens wątrobowy i metaboliczny pamidronianu jest znikomy. Zaburzenia czynności wątroby nie powinny wpływać na farmakokinetykę pamidronianu disodu, aczkolwiek nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, trudno więc sformułować konkretne zalecenia dla tej grupy pacjentów. Pamidronian wykazuje niewielką zdolność do interakcji z innymi lekami, zarówno na poziomie metabolicznym, jak i na poziomie wiązania z białkami (patrz punkt 5.2 powyżej).

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u pacjentów z nowotworami nie ujawniły różnic w AUC (pole pod krzywą) pamidronianu pomiędzy pacjentami z prawidłową czynnością nerek i pacjentami z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) AUC pamidronianu było około 3-krotnie większe 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 na szczurach i królikach wykazały, że pamidronian disodu działa toksycznie na samicę oraz zarodek lub płód, gdy był podawany w dawkach 0,6 do 8,3 razy większych od największej dawki zalecanej dla ludzi we wstrzyknięciu jednorazowym. Skutki działania obejmują wydłużenie okresu porodu prowadzące do dystocji oraz skrócenie kości długich u płodów. Dane z badań sugerują, że wychwyty bisfosfonianów do kości płodów jest większy niż do kości matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Produktu nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi poza wymienionymi w punkcie 6.6.

Roztwór pamidronianu disodu jest nierozpuszczalny w lipofilnych roztworach służących do żywienia, jak np. olej sojowy.

6.3 Okres ważności

Fiolki nie otwarte: 3 lata

Okres ważności po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy lub w 0,9% roztworze chlorku sodu: stabilność chemiczną i fizyczną wykazano do 96 godzin w temperaturze 25°C. Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej produkt należy zużyć natychmiast. Za okres i warunki przechowywania produktu nie zużytego od razu odpowiada użytkownik, lecz produkt nie powinien być przechowywany dłużej niż przez 24 h w temperaturze 2°C do 8°C, pod warunkiem, że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z bezbarwnego szkła o pojemności 5 ml, 10 ml, 20 ml lub 30 ml (ang. Ph. Eur Type 1) zamknięte korkiem z gumy bromobutyłowej (ang. Ph. Eur. Type 1).

Wielkość 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 mogą znajdować się w sprzedaży.

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

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

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

Nie stosować roztworu, jeśli zawiera widoczne zanieczyszczenia.

Niezużyty roztwór należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Produkt Pamistad jest przeznaczony tylko do jednorazowego użycia.

Po rozcieńczeniu roztwór należy ocenić wizualnie i stosować tylko jeśli jest całkowicie przezroczysty bez widocznych nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG, Stadastr. 2 – 18, 61118 Bad Vilbel, Niemcy

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

Pozwolenie Nr: 12520

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

28.11.2006/21.08.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.09.2012