

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aredia, 60 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancją czynną produktu leczniczego jest disodu pamidronian pięciowodny (*Dinatrii pamidronas*).

Jedna fiolka zawiera 60 mg jałowego liofilizowanego disodu pamidronianu.

Do fiolek dołączone są ampułki zawierające 10 ml rozpuszczalnika (woda do wstrzykiwań).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

Informacja może różnić się w niektórych krajach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie stanów związanych ze zwiększoną aktywnością osteoklastów:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Produktu leczniczego Aredia nie należy podawać w postaci pojedynczego, szybkiego wstrzyknięcia (patrz punkt 4.4). Przygotowany w fiolkach roztwór z proszku należy rozcieńczyć w płynie infuzyjnym niezawierającym jonów wapnia (np. 0,9% roztworze chlorku sodu lub 5% roztworze glukozy) i podać w wolnym wlewie. Produktu leczniczego Aredia nie wolno mieszać z roztworami zawierającymi wapń lub innymi roztworami zawierającymi kationy dwuwartościowe takimi jak płyn Ringera i należy go podawać jako wlew jednego roztworu przez oddzielną linię infuzyjną, oddzielnie od wszelkich innych leków.

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

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

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

Dawkowanie

Dorośli oraz pacjenci w podeszłym wieku

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

Zalecana dawka produktu leczniczego Aredia 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, produkt leczniczy Aredia 90 mg można stosować również co 3 tygodnie.

Hiperkalcemia w przebiegu chorób nowotworowych

Pacjenci muszą zostać odpowiednio nawodnieni roztworem soli fizjologicznej przed rozpoczęciem i podczas stosowania produktu leczniczego Aredia.

Całkowita dawka produktu leczniczego Aredia, którą należy podać podczas jednej kuracji zależy od początkowych stężeń wapnia w surowicy pacjenta. Podane poniżej zasady dawkowania pochodzą z danych klinicznych i odnoszą się do wartości nieskorygowanego stężenia wapnia w surowicy. Jednakże u prawidłowo nawodnionych pacjentów dawki w podanych niżej przedziałach odnoszą się również do stężenia wapnia związanego z białkami lub albuminami.

Tabela 1 Zalecane dawki w zależności od stężenia wapnia w surowicy

Stężenie wapnia w surowicy przed leczeniem		Zalecana dawka całkowita
(mmol/l)	(mg %)	(mg)
do 3,0	do 12,0	15 - 30
3,0 - 3,5	12,0 - 14,0	30 - 60
3,5 - 4,0	14,0 - 16,0	60 - 90
> 4,0	>16,0	90

Całkowita dawka produktu leczniczego Aredia może być podana zarówno w jednej infuzji, jak również w kilku wlewach w ciągu 2 do 4 kolejnych dni. Maksymalna dawka produktu leczniczego na pełną kurację wynosi 90 mg. Dotyczy to zarówno pierwszego kursu leczenia jak i następnych kursów podawania produktu leczniczego.

Istotne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy krwi występuje zazwyczaj w 24 do 48 godzin po podaniu produktu leczniczego Aredia. Natomiast normalizacja stężenia wapnia występuje zazwyczaj w ciągu 3 do 7 dni. Jeżeli nie osiągnie się normalizacji stężenia wapnia we krwi w tym czasie, można podać kolejne dawki produktu leczniczego. Okres trwania odpowiedzi na leczenie może różnić się u poszczególnych pacjentów, a leczenie może być powtórzone w każdym przypadku nawrotu hiperkalcemii. Z doświadczeń klinicznych wynika, że produkt leczniczy Aredia może stać się mniej skuteczny w miarę zwiększania się liczby stosowanych kursów leczniczych.

Choroba Pageta kości

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

Sposób podawania, w którym pomija się dawkę początkową, może być powtórzony po 6 miesiącach, aż do czasu uzyskania remisji choroby oraz w przypadku, gdy wystąpi nawrót choroby.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Aredia nie powinien być podawany pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) poza przypadkami zagrażającej życiu hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej, kiedy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Podobnie jak w przypadku dożylnych postaci innych bisfosfonianów, zaleca się monitorowanie czynności nerek, np. kontrolę stężenia kreatyniny w surowicy krwi przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego Aredia. U pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości lub szpiczakiem mnogim, otrzymujących produkt leczniczy Aredia, u których wykazano pogorszenie czynności nerek, leczenie produktem Aredia 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 jako:

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne wykazały, że nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy Aredia nie był badany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4). Z tego względu należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Aredia pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Aredia u dzieci i młodzieży są ograniczone. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego Aredia u dzieci nie jest zalecane.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Aredia jest przeciwwskazany:

- u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na pamidronian lub inne bisfosfoniany, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Aredia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

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

Przed podaniem produktu leczniczego Aredia pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni. Jest to szczególnie ważne u pacjentów otrzymujących leki moczopędne.

Po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego Aredia należy monitorować wskaźniki metaboliczne związane z hiperkalcemią, takie jak stężenie wapnia, fosforanów, magnezu i potasu 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). Dlatego należy unikać odwodnienia, zwłaszcza u pacjentów, u których występuje ryzyko niewydolności serca. Gorączka (objawy grypopodobne) może być również przyczyną pogorszenia stanu tych pacjentów.

Pacjenci z niedokrwistością, leukopenią lub małopłytkowością powinni być poddawani regularnym badaniom parametrów hematologicznych.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Bisfosfoniany, w tym Aredia, mogą wywoływać toksyczne działanie uszkodzające 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 produktu leczniczego Aredia. Opisano także przypadki pogorszenia się czynności nerek (w tym niewydolność nerek) w następstwie długotrwałego leczenia produktem leczniczym Aredia u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Produkt leczniczy Aredia jest wydalany początkowo całkowicie przez nerki (patrz punkt 5.2), w związku z czym ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być większe u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Jeśli istnieje ryzyko wystąpienia mającego znaczenie kliniczne zaburzenia czynności nerek, które może prowadzić do ich niewydolności, pojedyncze dawki produktu leczniczego Aredia 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 przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego Aredia.

Pacjenci otrzymujący często i długotrwale infuzje produktu leczniczego Aredia, a szczególnie pacjenci z zaburzeniem czynności nerek w wywiadzie lub z predyspozycjami do zaburzeń czynności nerek (np. pacjenci ze szpiczakiem mnogim i (lub) hiperkalcemią w przebiegu chorób nowotworowych) powinni być poddani badaniom laboratoryjnym i badaniom klinicznym wskaźników czynności nerek przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego Aredia.

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

Produktu leczniczego Aredia nie należy podawać jednocześnie z innymi bisfosfonianami, ponieważ skutki takiego leczenia nie zostały zbadane.

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie można podać zaleceń dotyczących tej grupy pacjentów, jednak należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Aredia tym pacjentom (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ciąża i karmienie piersią

Produktu leczniczego Aredia nie należy podawać kobietom w ciąży, z wyjątkiem przypadków zagrażającej życiu hiperkalcemii i należy również unikać karmienia piersią podczas leczenia (patrz punkt 4.6).

Uzupełnienie niedoborów wapnia i witaminy D

W przypadku braku hiperkalcemii, pacjentom z przerzutami do kości lub szpiczakiem mnogim z ryzykiem niedoborów wapnia lub witaminy D, jak również pacjentom z chorobą Pageta kości, należy

podawać doustnie dodatkowo preparaty wapnia i witaminy D, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipokalcemii.

Martwica kości szczęki

O występowaniu martwicy kości szczęki (ang. osteonecrosis of the jaw - ONJ) donoszono przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem raka leczonych bisfosfonianami, w tym lekiem Aredia. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię i kortykosteroidy. U wielu pacjentów stwierdzono oznaki miejscowego zakażenia, w tym zapalenia szpiku.

Badania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz dane literaturowe wskazują na zwiększoną częstość występowania przypadków ONJ na podstawie typu nowotworu (zaawansowany rak piersi, szpiczak mnogi) i stanu uzębienia (ekstrakcja zęba, choroby przyzębia, miejscowy uraz łącznie ze źle dopasowanymi protezami).

Pacjenci powinni zachowywać właściwą higienę jamy ustnej oraz powinni przeprowadzić badanie stomatologiczne i zastosować odpowiednie środki zapobiegawcze przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami.

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 ryzyka do korzyści.

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 pacjentów leczonych produktem leczniczym Aredia, 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 produktu leczniczego Aredia do czasu przeprowadzenia oceny. Zgłoszenia nietypowych złamań kości udowej dotyczyły pacjentów leczonych produktem leczniczym Aredia, jednak związek przyczynowy z leczeniem produktem leczniczym Aredia nie został ustalony.

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

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazało ciężki i bardzo rzadko powodujący niesprawność ból kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów leczonych bisfosfonianami, w tym produktem leczniczym Aredia. Czas pojawienia się objawów może być różny, od jednego dnia do kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia. U większości pacjentów objawy te zmniejszają się po zakończeniu leczenia. Część pacjentów miała nawroty objawów po powtórным rozpoczęciu leczenia tym samym lekiem lub innym bisfosfonianem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy Aredia ma niewielki potencjał do wchodzenia w interakcje typu lek-lek (patrz punkt 5.1). Nie obserwowano interakcji produktu leczniczego Aredia z lekami stosowanymi powszechnie w terapii nowotworów.

Występujące interakcje, które należy wziąć pod uwagę

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

Przewidywane interakcje, które należy wziąć pod uwagę

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Aredia z innymi potencjalnie nefrotoksycznymi lekami.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, ryzyko pogorszenia czynności nerek może zwiększyć się, jeśli produkt leczniczy Aredia jest podawany jednocześnie z talidomidem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym i środki zapobiegania ciąży

Kobiety w wieku rozrodczym muszą podczas leczenia stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Aredia u i jednoznacznych dowodów na teratogenne działanie produktu leczniczego Aredia w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3). Pamidronian może stwarzać ryzyko dla płodu lub noworodka, z powodu swoich działań farmakologicznych na homeostazę wapnia. Gdy pamidronian jest podawany zwierzętom przez cały okres ciąży, może powodować zaburzenia mineralizacji kości, zwłaszcza kości długich prowadząc do odkształceń kątowych.

Możliwe ryzyko dla ludzi nie jest znane. Z tego względu produktu leczniczego Aredia nie należy podawać kobietom w ciąży, z wyjątkiem przypadków zagrażającej życiu hiperkalcemii.

Karmienie piersią

Bardzo ograniczone doświadczenie wskazuje, że stężenie pamidronianu w mleku matki osiąga wartości poniżej granicy wykrywalności. Ponadto, dostępność biologiczna po podaniu doustnym jest mała, dlatego pełna absorpcja pamidronianu przez dziecko karmione piersią jest mało prawdopodobna (patrz punkt 5.2). Jednak z uwagi na bardzo ograniczone doświadczenie oraz możliwy istotny wpływ pamidronianu na mineralizację kości należy unikać karmienia piersią podczas leczenia.

Płodność

Brak dostępnych danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci powinni być uprzedzeni, że rzadko po infuzjach produktu leczniczego Aredia mogą wystąpić senność i (lub) zawroty głowy. W takich przypadkach pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu czy podejmować czynności, których wykonywanie może być niebezpieczne ze względu na osłabioną zdolność koncentracji.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane produktu leczniczego Aredia mają zazwyczaj charakter łagodny i przemijający. Bardzo często występujące działania niepożądane to bezobjawowa hipokalcemia i gorączka (zwiększenie

temperatury ciała o 1°C - 2°C), które zazwyczaj występują w ciągu pierwszych 48 godzin infuzji. Gorączka najczęściej przemija samoistnie i nie powoduje konieczności leczenia.

Liczne z tych działań niepożądanych mogą być związane z chorobą podstawową.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku na podstawie badań klinicznych

Działania niepożądane leku pochodzące z badań klinicznych (Tabela 2) zostały wymienione według klasyfikacji układów narządowych zgodnej z MedDRA. W obrębie każdej grupy układów narządowych, działania niepożądane leku zostały sklasyfikowane według częstości występowania, poczynając od działań najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, dla każdego działania niepożądanego podano określoną częstość występowania zgodnie z następującą konwencją (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2 Działania niepożądane produktu leczniczego

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Bardzo rzadko:	Uczynnienie wirusa <i>Herpes simplex</i> , uczynnienie wirusa <i>Herpes zoster</i>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Często: Bardzo rzadko:	Niedokrwistość, trombocytopenia, limfocytopenia Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego Niezbyt często: Bardzo rzadko:	Reakcje alergiczne włącznie z reakcjami rzekomoanafilaktycznymi, skurcz oskrzeli/duszność, obrzęk Quinckiego (naczynioruchowy) Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia układu nerwowego Często: Niezbyt często: Bardzo rzadko:	Objawowa hipokalcemia (tężyczka, parestezje), ból głowy, bezsenność, senność Drgawki, letarg, pobudzenie, zawroty głowy Dezorientacja, omamy wzrokowe
Zaburzenia oka Często: Niezbyt często: Bardzo rzadko:	Zapalenie spojówek Zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego) Zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki, widzenie żółtych barw
Zaburzenia serca Często: Bardzo rzadko:	Migotanie przedsionków Lewokomorowa niewydolność krążenia (duszność, obrzęk płuc), zastoinowa niewydolność serca (obrzęki) w związku z przeciążeniem płynami
Zaburzenia żołądka i jelit Często:	Nudności, wymioty, brak łaknienia, ból brzucha, biegunka, zaparcie, zapalenie błony śluzowej żołądka

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

Działania niepożądane produktu leczniczego pochodzące z doniesień spontanicznych i opisów w piśmiennictwie (częstość nieznana)

Wymienione niżej działania niepożądane zostały zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego Aredia do obrotu. Ponieważ doniesienia te pochodzą z populacji o nieokreślonej wielkości i są uzależnione od czynników wymagających wyjaśnień, nie jest możliwa wiarygodna ocena częstości ich występowania (tym samym przypisuje się je do kategorii częstość nieznana) oraz określenie przyczyny ekspozycji na lek.

Zaburzenia oka: zapalenie oczodołu.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: zespół ciężkiej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS), śródmiąższowa choroba płuc.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ciężki i sporadycznie uniemożliwiający sprawność ból kości, stawów i (lub) mięśni, martwica kości szczęki. W związku ze stosowaniem bisfosfonianów (działania niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów), w tym produktu leczniczego Aredia zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: zaburzenia czynności kanalików nerkowych, cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek i kłębuszkowe choroby nerek.

Opis wybranych działań niepożądanych (działania klasy leków)

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

Martwica kości szczęki: Donoszono o niezbyt częstych przypadkach martwicy kości (obejmującej głównie szczękę) przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem raka, leczonych bisfosfonianami, w tym produktem leczniczym Aredia. U wielu z tych pacjentów stwierdzono oznaki miejscowego zakażenia, w tym zapalenia szpiku i większość tych doniesień dotyczy pacjentów z rozpoznaniem raka, po ekstrakcji zębów lub innych zabiegach stomatologicznych. Do dobrze udokumentowanych czynników ryzyka martwicy kości szczęki należą rozpoznanie raka, jednoczesne stosowanie innych terapii (np. chemioterapii, radioterapii, kortykosteroidów) oraz obecność współistniejących chorób, (takich jak niedokrwistość, koagulopatie, zakażenia, istniejąca wcześniej choroba jamy ustnej). Mimo, 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 występowania przypadków ONJ na podstawie typu nowotworu (zaawansowany rak piersi, szpiczak mnogi).

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna – inhibitory resorpcji kości; Kod ATC - M05B A03

Mechanizm działania

Disodu pamidronian, substancja czynna produktu leczniczego Aredia, 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 z mineralnymi składnikami tkanki kostnej.

Pamidronian hamuje dostęp prekursorów osteoklastów do kości i zapobiega ich przekształceniu się w dojrzałe osteoklasty. Jednak zasadniczy sposób działania *in vitro* i *in vivo* produktu zależy od miejscowego i bezpośredniego hamowania resorpcji przez związane z tkanką kostną bisfosfoniany.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

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

Badania kliniczne przeprowadzone u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości z przewagą procesów litycznych oraz u pacjentów ze szpiczakiem mnogim wykazały, że Aredia zapobiega powikłaniom dotyczącym układu kostnego (hiperkalcemia, złamania, radioterapia, zabiegi chirurgiczne dotyczące kości, ucisk na rdzeń kręgowy), opóźnia ich rozwój oraz zmniejsza ból kości. Produkt leczniczy Aredia podawany w połączeniu ze standardowym leczeniem przeciwnowotworowym, opóźniał progresję przerzutów nowotworowych do kości. Ponadto, w przypadku osteolitycznych przerzutów nowotworowych do kości, opornych na leczenie cytotoksyczne i hormonalne, radiologicznie można wykazać stwardnienie przerzutów lub zatrzymanie ich rozwoju.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane ogólne

Podczas trwania badań eksperymentalnych produkt leczniczy nie był całkowicie eliminowany z organizmu oraz wykazywał silne powinowactwo do uwapnionych tkanek. W związku z tym uważa się, że uwapnione tkanki są miejscem "uwidocznienia eliminacji".

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Stężenie pamidronianu w osoczu szybko zwiększa się po rozpoczęciu infuzji i gwałtownie zmniejsza się po jego zakończeniu. Okres półtrwania produktu leczniczego w osoczu wynosi ok. 0,8 godziny. Stężenie produktu leczniczego 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 produktu leczniczego Aredia w ciągu 1 godziny.

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

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

Metabolizm

Klirensy pamidronianu - wątrobowy i pozanerkowy nie mają istotnego znaczenia. Dlatego produkt leczniczy Aredia wykazuje niewielką zdolność do interakcji z innymi lekami, zarówno na poziomie metabolicznym, jak również na poziomie wiązania z białkami (patrz wyżej).

Eliminacja

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

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

Wydalanie pamidronianu w moczu jest dwustopniowe; okresy półtrwania wynoszą odpowiednio ok. 1,6 i 27 godzin. Całkowity klirens osoczowy wynosi ok. 180 ml/min, a klirens nerkowy produktu leczniczego wynosi około 54 ml/min i można stwierdzić korelację klirensu nerkowego pamidronianu z klirensem kreatyniny.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka pamidronianu była badana u mężczyzn z prawidłową ($n=6$) lub zaburzoną w stopniu łagodnym do umiarkowanego czynnością wątroby ($n=9$), pacjentów z nowotworami związanymi z ryzykiem wystąpienia przerzutów do kości. Każdy z pacjentów otrzymywał jednorazowo 90 mg produktu leczniczego Aredia w postaci 4-godzinnej infuzji. Chociaż stwierdzono statystycznie istotną różnicę w farmakokinetyce między pacjentami o prawidłowej i zaburzonej czynności wątroby, różnica ta nie została uznana za istotną klinicznie. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby stwierdzono zwiększenie wartości pola pod krzywą (AUC, 39,7%) i maksymalnego stężenia (C_{max} , 28,6%). Mimo to pamidronian był w dalszym ciągu szybko eliminowany z krwi. Nie wykrywano obecności pamidronianu w krwi w ciągu 12 do 36 godzin od podania produktu leczniczego. Produkt leczniczy Aredia 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).

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak jest dostępnych danych dla tej populacji pacjentów.

Dzieci i młodzież

Brak jest dostępnych danych dla tej populacji pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym

Toksyczność pamidronianu charakteryzuje się bezpośrednim (cytotoksycznym) działaniem na narządy dobrze ukrwione, zwłaszcza nerki i występuje po podaniu dożylnym.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

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

Bisfosfoniary są wbudowywane w matrycę kości, skąd na przestrzeni tygodni lub lat następuje ich stopniowe uwalnianie. Stopień wniknięcia bisfosfoniarów w kości dorosłego pacjenta, a zatem ilość leku uwalnianego z powrotem do krwiobiegu ma bezpośredni związek z całkowitą dawką leku oraz czasem stosowania bisfosfoniarów. Pomimo bardzo ograniczonych danych dotyczących ryzyka dla płodu

ludzkiego, wiadomo, że bisfosfoniany powodują uszkodzenia u płodów zwierząt, a dane z badań na zwierzętach sugerują, że wychwyt bisfosfonianów do kości płodu jest większy niż do kości matki. Dlatego, istnieje teoretyczne ryzyko uszkodzeń płodu (np. nieprawidłowości kośćca i innych), jeśli kobieta zajdzie w ciążę po zakończeniu leczenia bisfosfonianami. Nie ustalono wpływu takich zmiennych jak czas pomiędzy zakończeniem leczenia bisfosfonianami a poczęciem dziecka, stosowanie konkretnego bisfosfonianu oraz droga podania (dożylna lub doustna) na ryzyko uszkodzeń.

W badaniach na karmiących samicach szczura wykazano, że pamidronian przenika do mleka.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Produkt nie wykazuje działania mutagennego ani rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fiolki z proszkiem: mannitol, kwas fosforowy.

Ampułki z rozpuszczalnikiem: woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Zarówno butelki szklane, jak i torby infuzyjne wykonane z poliwinylchloroku i polietylenu (wypełnione 0,9% m/v roztworem chlorku sodu lub 5% m/v roztworem glukozy) nie wykazały niezgodności z produktem leczniczym Aredia.

W celu uniknięcia potencjalnych niezgodności farmaceutycznych, przygotowany roztwór produktu leczniczego Aredia należy rozcieńczać 0,9% m/v roztworem chlorku sodu lub 5% m/v roztworem glukozy.

Przygotowany roztwór produktu leczniczego Aredia nie może być mieszany z roztworami zawierającymi wapń lub innymi roztworami zawierającymi kationy dwuwartościowe, takimi jak roztwór Ringera.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C,
(roztwór – w temperaturze od 2°C do 8°C – 24 godziny).

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

Całkowity okres między przygotowaniem roztworu, jego rozcieńczeniem, przechowywaniem w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C i podaniem, nie może przekraczać 24 godzin.

Produkt leczniczy Aredia należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki o objętości 10 ml i ampułki z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.
Dostępne opakowania: 1 fiołka z proszkiem oraz 1 ampłka z rozpuszczalnikiem.

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

Proszek w fiolkach należy najpierw rozpuścić w 10 ml wody do wstrzykiwań. Woda do wstrzykiwań znajduje się w ampulkach dołączonych do opakowania produktu leczniczego. Wartość pH sporządzonego roztworu wynosi 6,0 do 7,0. Przed podaniem sporządzony roztwór należy rozcieńczyć płynem infuzyjnym nie zawierającym wapnia (0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy). Należy zwrócić uwagę, aby proszek został dokładnie rozpuszczony, zanim sporządzony roztwór będzie kolejno rozcieńczany.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

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

7961

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

23.10.1998/16.12.2004/12.07.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO