

[Signature]
2007-08-21

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. Nazwa produktu leczniczego

Pamitor, 15 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. Skład jakościowy i ilościowy

1 ml zawiera 15,0 mg disodu pamidronianu (*Dinatrii pamidronas*), (wytwarzanego w trakcie produkcji z kwasu pamidronowego i sodu wodorotlenku).

Jedna ampulka zawiera:

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, co odpowiada zawartości 15 mg disodu pamidronianu,

2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, co odpowiada zawartości 30 mg disodu pamidronianu,

4 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, co odpowiada zawartości 60 mg disodu pamidronianu,

6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, co odpowiada zawartości 90 mg disodu pamidronianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

4. Szczegółowe dane kliniczne

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie stanów związanych ze zwiększoną aktywnością osteoklastów:

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

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Przerzuty nowotworowe do kości i szpiczak mnogi

W leczeniu przerzutów nowotworowych do kości i w szpiczaku mnogim zalecane dawkowanie produktu leczniczego Pamitor wynosi 90 mg co 4 tygodnie w postaci pojedynczej infuzji.

U pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości, którzy jednocześnie poddawani są chemioterapii w odstępach 3-tygodniowych, można podawać produkt leczniczy Pamitor również z zachowaniem 3-tygodniowych odstępów.

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

Hiperkalcemia w przebiegu chorób nowotworowych:

Przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia zaleca się dożylną nawodnienie pacjenta przez podanie roztworu soli fizjologicznej.

Zalecana dawka całkowita zależy od stężenia wapnia w osoczu przed rozpoczęciem kuracji. Poniższy schemat dawkowania został opracowany na podstawie danych klinicznych, uzyskanych dla nieskorygowanych wartości wapnia. Jednakże, dawki w podanych przedziałach odnoszą się także do prawidłowo nawodnionych pacjentów, u których możliwe było skorygowanie stężenia wapnia związanego z białkami lub albuminami.

Stężenie wapnia w osoczu przed leczeniem		Zalecana dawka całkowita	Stężenie roztworu do infuzji	Zalecana szybkość infuzji
(mmol/l)	(mg/100 ml)	(mg)	(mg/ml)	(mg/h)
do 3,0	do 12,0	30	30/125	22,5
3,0 – 3,5	12,0 – 14,0	30 lub 60	30/125 60/250	22,5
3,5 – 4,0	14,0 – 16,0	60 lub 90	60/250 90/500	22,5
> 4,0	> 16,0	90	90/500	22,5

Zwykle po 24 – 48 godzinach od rozpoczęcia kuracji obserwuje się zmniejszenie stężenia wapnia w osoczu, a prawidłowe stężenie (normalizacja) osiągane jest w ciągu 3 do 7 dni. W przypadku nawrotu hiperkalcemii lub, jeśli stężenie wapnia nie zmniejszy się w ciągu dwóch dni, leczenie można powtórzyć według podanego schematu dawkowania aż do uzyskania reakcji na leczenie. Z badań klinicznych wynika, że skuteczność pamidronianu zmniejsza się wraz z ilością stosowanych kuracji.

Dawkę całkowitą można podać albo w pojedynczej infuzji albo w kilku kolejnych infuzjach w ciągu następujących po sobie 2 do 4 dni. Maksymalna dawka na jeden cykl leczenia wynosi 90 mg, zarówno w pierwszym cyklu, jak i w kolejnych powtarzanych cyklach.

Według dostępnych danych klinicznych większe dawki nie wpływają na lepszy wynik leczenia.

Choroba Pageta (kości):

Zalecana dawka całkowita w na jeden cykl leczenia produktem leczniczym Pamitor wynosi 180 – 210 mg. Produkt leczniczy można podać w 6 dawkach podzielonych po 30 mg raz na tydzień (dawka całkowita 180 mg) lub w 3 dawkach podzielonych po 60 mg co drugi tydzień.

W przypadku stosowania dawek po 60 mg, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki początkowej 30 mg (dawka całkowita wyniesie wówczas 210 mg) ze względu na objawy grypopodobne występujące często po pierwszej infuzji. Schemat dawkowania (z pominięciem dawki początkowej) może być powtarzany w odstępach 6-miesięcznych, aż do uzyskania remisji lub w przypadku jej nawrotu.

Schemat leczenia	Dawkowanie	Roztwór infuzji (mg/ml)	Szybkość infuzji (mg/h)
Dawka całkowita 180 mg	6 x 30 mg (30 mg raz w tygodniu przez 6 tygodni)	30/ $\geq$ 250 - 500	15
Dawka całkowita 210 mg	Początkowo 30 mg, później 3 x 60 mg (60 mg co 2 tygodnie)	30 lub 60/ $\geq$ 250 - 500	15
Dawka całkowita 180 mg przy powtórzeniach kuracji co 6 miesięcy	3 x 60 mg (60 mg co 2 miesiące)	60/500	15

Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek:

Badania farmakokinetyczne wykazują, że niezależnie od stanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Średnia wartość AUC ulega prawie podwojeniu u pacjentów z chorobą nowotworową związaną z ryzykiem wystąpienia przerzutów do kości w przypadku ostrej niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). Do czasu uzyskania dodatkowych danych, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy przewyższające dwukrotnie normę), nie należy podawać produktu leczniczego szybciej niż 20 mg/h.

Niewydolność wątroby:

Badania farmakokinetyczne wykazują, że u pacjentów z małą lub umiarkowaną niewydolnością wątroby, nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania (patrz 5.2).

Sposób stosowania:

Produkt leczniczy podaje się w powolnej infuzji dożylniej po rozcieńczeniu go roztworem soli fizjologicznej lub 5% roztworem glukozy.

Produktu leczniczego Pamitor nie należy podawać w postaci jednorazowego, szybkiego wstrzyknięcia (bolus).

Infuzji nie należy podawać szybciej niż 60 mg/h (1 mg/min), a stężenie pamidronianu

w roztworze nie powinno być większe niż 90 mg/250 ml. Zwykle podaje się dawkę 90 mg w 2-godzinnej infuzji.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim i u pacjentów z hiperkalcemią w przebiegu choroby nowotworowej zaleca się podawanie dawki 90 mg w maksymalnym stężeniu roztworu 90 mg/500 ml i w 4-godzinnej infuzji, co odpowiada szybkości infuzji 22,5 mg/godz.

Aby zapobiec reakcji nadwrażliwości w miejscu nakłucia, kaniulę należy wprowadzić ostrożnie w odpowiednio dużą żyłę.

Do momentu uzyskania wystarczających danych klinicznych, produkt leczniczy Pamitor należy stosować jedynie u osób dorosłych.

Nie należy dodawać koncentratu produktu leczniczego Pamitor do płynów infuzyjnych zawierających wapń.

Należy stosować tylko świeżo sporządzone i przezroczyste roztwory.

4.3. Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Pamitor jest przeciwwskazany:

- u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na pamidronian lub inne bisfosfoniany, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Pamitor,
- u pacjentek w ciąży,
- u kobiet karmiących piersią.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne:

Produktu leczniczego Pamitor nie należy podawać w postaci jednorazowego, szybkiego wstrzyknięcia (bolus), ponieważ duże stężenie pamidronianu może wywołać miejscową reakcję i zakrzepowe zapalenie żył. Z tego względu preparat Pamitor należy zawsze rozcieńczyć i podawać w powolnej infuzji dożylniej (patrz 4.2).

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

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

U pacjentów z chorobami serca, szczególnie w podeszłym wieku, dodatkowa podaż chlorku sodu może spowodować niewydolność serca (niewydolność lewokomorową lub zastoinową niewydolność serca). Gorączka (objawy grypopodobne) może również prowadzić do pogorszenia stanu wydolności serca.

Niewydolność nerek

Bisfosfoniany, w tym produkt leczniczy Pamitor, 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 Pamitor. Opisano także przypadki pogorszenia się czynności nerek (w tym niewydolność nerek) w następstwie długotrwałego leczenia produktem leczniczym Pamitor u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Produkt leczniczy Pamitor 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 Pamitor 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 produktu leczniczego Pamitor.

Pacjenci otrzymujący często i długotrwanie infuzje produktu leczniczego Pamitor, 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 Pamitor.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Pamitor z powodu przerzutów nowotworowych do kości lub szpiczaka mnogiego powinni mieć wstrzymane podanie dawki w przypadku pogorszenia się czynności nerek (patrz punkt 4.2).

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

Niewydolność wątroby:

Ze względu na brak danych klinicznych, brak specjalnych zaleceń dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Uzupełnienie niedoborów wapnia i witaminy D

Pacjenci z chorobą Pageta (kości), u których występuje ryzyko niedoboru wapnia lub witaminy D, powinni otrzymywać wapń i witaminę D, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia hipokalcemii.

Martwica kości szczęki:

U pacjentów z rozpoznaniem raka leczonych bisfosfonianami donoszono o występowaniu

martwicy kości szczęki. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię i kortykosteroidy. W większości przypadków występowanie martwicy kości szczęki wiązało się z wykonanym wcześniej zabiegiem z zakresu chirurgii szczękowej, np. ekstrakcji zęba. U wielu pacjentów stwierdzono oznaki miejscowego zakażenia, w tym zapalenia szpiku.

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

W trakcie leczenia pacjenci z tej grupy powinni w miarę możliwości unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. Jeśli podczas terapii bisfosfonianami wystąpi martwica kości szczęki, przeprowadzenie zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej może przyczynić się do nasilenia tego stanu. W przypadku pacjentów wymagających przeprowadzenia zabiegów stomatologicznych 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.

Ból mięśniowo-kostny

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazało ciężki i sporadycznie powodujący niesprawność ból kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów leczonych bisfosfonianami. Jednakże takie doniesienia nie były częste. Produkt leczniczy Pamitor (pamidronian dwusodowy) należy do tej grupy leków. Czas pojawienia się objawów może być różny od jednego dnia do kilku miesięcy po rozpoczęciu 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 lekami i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji produktu leczniczego Pamitor z lekami stosowanymi powszechnie w terapii nowotworów.

Stosowanie produktu leczniczego Pamitor jednocześnie z kalcytoniną u pacjentów z ciężką hiperkalcemią powodowało nasilenie działania z szybkim zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy.

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

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

4.6. Cięża i laktacja

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

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

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

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

W rzadkich przypadkach po podaniu produktu leczniczego Pamitor mogą wystąpić zawroty głowy. W takich przypadkach należy wstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Zazwyczaj działania niepożądane mają zazwyczaj charakter łagodny i przemijający. Najczęstszym z nich są bezobjawowa hipokalcemia i gorączka (zwiększenie temperatury ciała o 1°C – 2°C), które występują zwykle po pierwszym podaniu i utrzymuje się w ciągu pierwszych 48 godzin infuzji). Gorączka najczęściej ustępuje samoistnie i nie powoduje konieczności leczenia.

Skala częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), łącznie z pojedynczymi przypadkami.

Zakażenia

Bardzo rzadko

Uczynnienie wirusa *Herpes simplex*, uczynnienie wirusa *Herpes zoster*

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często

Niedokrwistość, trombocytopenia, limfocytopenia

Bardzo rzadko

Leukopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często

Reakcje alergiczne włącznie z reakcjami rzekomoanafilaktycznymi, skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk Quinckiego (naczynioruchowy),

Bardzo rzadko

Wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia układu nerwowego

Często

Objawowa hipokalcemia (parestezje, tężyczka), ból głowy,

Niezbyt często	bezsensowność, senność
Bardzo rzadko	Dragwki, pobudzenie, zawroty głowy, letarg
Zaburzenia oka	Dezorientacja, omamy wzrokowe
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	
Często	Nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
Bardzo rzadko	Lewokomorowa niewydolność krążenia (duszność, obrzęk płuc), zastoinowa niewydolność serca (obrzęki) w związku z przeciążeniem płynami
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności, wymioty, brak łaknienia, ból brzucha, biegunka, zaparcie, zapalenie błony śluzowej żołądka
Niezbyt często	Niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka
Niezbyt często	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Przemijający ból kości, bóle stawów, bóle mięśni, uogólnione bóle
Niezbyt często	Kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	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

W przypadku wielu z powyższych działań niepożądanych nie udało się wykazać związku przyczynowego; mogą być one wynikiem choroby podstawowej.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, rzadko donoszono o martwicy kości.

(obejmującej głównie szczękę i żuchwę) u pacjentów leczonych bisfosfonianami.

U wielu pacjentów stwierdzono oznaki miejscowego zakażenia, w tym zapalenia szpiku. Większość doniesień dotyczy pacjentów z rozpoznaniem raka, po ekstrakcji zębów lub innych zabiegach stomatologicznych. Istnieją różne czynniki ryzyka martwicy kości szczęki i żuchwy, takie jak rozpoznanie raka, jednoczesne stosowanie innych terapii (np. chemioterapii, radioterapii, leczenie kortykosteroidami) oraz obecność współistniejących chorób (np. niedokrwistość, koagulopatie, zakażenia, istniejąca wcześniej choroba błony śluzowej jamy ustnej). Mimo, iż bezpośredni związek przyczynowy nie został potwierdzony, należy unikać zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej, ponieważ proces gojenia się ran może być wydłużony (patrz punkt 4.4).

4.9. Przedawkowanie

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

5. Właściwości farmakologiczne

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki poprawiające strukturę i mineralizację kości, bisfosfoniany.

Kod ATC: M 05 BA 03

Disodu pamidronian, substancja czynna produktu leczniczego Pamitor, jest silnym inhibitorem osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej.

In vitro wiąże się silnie z powierzchnią kryształów hydroksyapatytu i hamuje ich tworzenie i rozpuszczanie się. 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 tkanki kostnej i zapobiega ich przekształcaniu 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.

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

Hiperkalcemia może prowadzić do zmniejszenia objętości płynu pozakomórkowego oraz zmniejszeniu współczynnika przesączania kłębuszkowego (ang. GFR). Pamidronian, przez zmniejszenie 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 pamidronian zapobiega powikłaniom dotyczącym układu kostnego (hiperkalcemia, złamania, radioterapia, zabiegi chirurgiczne dotyczące kości, ucisk na rdzeń kręgowy), opóźnia ich rozwój oraz zmniejsza bóle kości. Pamidronian podawany w połączeniu ze standardowym leczeniem przeciwnowotworowym, opóźniał progresję przerzutów nowotworowych do kości. Ponadto, w przypadku osteolitycznych przerzutów nowotworowych do kości, opornych na leczenie cytotoksyczne i hormonalne, radiologicznie można wykazać stwardnienie przerzutów lub zatrzymanie ich rozwoju.

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

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Dane ogólne:

Pamidronian ma duże powinowactwo do tkanek uwapnionych. W czasie doświadczeń nie zaobserwowano całkowitej eliminacji pamidronianu z organizmu, dlatego tkanka zawierająca lub tworząca wapń jest uznawana jako miejsce „pozornej eliminacji”.

Wchłanianie:

Pamidronian jest podawany w infuzji dożylniej. Całkowita absorpcja zostaje osiągnięta w momencie zakończenia infuzji.

Dystrybucja:

Po rozpoczęciu infuzji stężenie pamidronianu w osoczu krwi szybko zwiększa się i równie szybko maleje po jego zakończeniu. Pozorny okres półtrwania produktu leczniczego w osoczu wynosi około 0,8 godz. Stężenie produktu leczniczego w stanie stacjonarnym występuje zatem podczas infuzji trwającego przynajmniej od 2 do 3 godzin. Stężenie maksymalne w osoczu, 10 nmol/ml, osiągane jest po upływie 1 godziny od podania 60 mg pamidronianu w infuzji dożylniej.

Całkowity klirens osocza wynosi około 180 ml/min.

U zwierząt i u ludzi, podobny odsetek dawki pozostaje w organizmie po podaniu kolejnej dawki pamidronianu. Kumulacja pamidronianu w kościach nie jest więc ograniczona zdolnością wiązania i zależy wyłącznie od całkowitej dawki otrzymanej w trakcie leczenia.

Odsetek pamidronianu znajdującego się we krwi i związanego z białkami osocza jest względnie mały (ok. 54%) i zwiększa się, gdy stężenie wapnia w osoczu zwiększa się na skutek zmian chorobowych w kościach.

Wydalanie:

Badania na zwierzętach wykazały, że wątrobowe i metaboliczne wydalenie pamidronianu jest nieznaczne, i że jest on wydalany prawie całkowicie przez nerki. Po infuzji dożylniej około 20 do 55% dawki pamidronianu znajduje się w moczu w formie nie zmienionej przez 72 godziny. Na podstawie badań eksperymentalnych wykazano, że reszta dawki produktu leczniczego pozostaje w organizmie. Odsetek dawki pozostającej w organizmie nie zależy ani od wielkości dawki (w zakresie 15 do 180 mg) ani od czasu infuzji (w zakresie 1,25 do 60 mg/h). Pamidronian ulega eliminacji przez nerki w dwóch etapach, z okresami półtrwania mieszczącymi się w przedziale od 1,6 do 27 godzin. Pozorny klirens nerkowy produktu leczniczego wynosi około 54 ml/min i można zaobserwować tendencję korelacji klirensu nerkowego pamidronianu z klirensiem kreatyniny.

Ze względu na brak udziału wątroby i metabolizmu pozawątrobowego w usuwaniu pamidronianu disodowego z organizmu, istnieje tylko nieznaczne potencjalne ryzyko wystąpienia interakcji z innymi lekami zarówno na poziomie metabolicznym, jak też na poziomie wiązania z białkami osocza.

Zaburzenia czynności wątroby:

Farmakokinetyka pamidronianu była badana u mężczyzn z prawidłową czynnością wątroby (n=6) lub zaburzoną w stopniu łagodnym do umiarkowanego (n=9), u których stwierdzono chorobę nowotworową związaną z ryzykiem wystąpienia przerzutów do kości. Każdy pacjent otrzymywał pojedynczą dawkę 90 mg pamidronianu w infuzji przez 4 godziny. Chociaż istniała statystyczna różnica w farmakokinytyce pamidronianu u pacjentów z prawidłową i u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby, nie miało to znaczenia klinicznego. U pacjentów z niewydolnością wątroby stwierdzono większe średnie wartości AUC (39,7%) i C_{max} (28,6%), a klirens osocza był zmniejszony (26,7%). Mimo to, pamidronian ulegał szybkiej eliminacji z osocza. Po upływie 12 do 36 godzin po infuzji nie zaobserwowano obecności pamidronianu we krwi pacjentów. Ze względu na to, że pamidronian jest podawany w cyklach comiesięcznych, nie należy się spodziewać kumulacji leku w organizmie. Nie zaleca się zmiany schematu dawkowania u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby (patrz 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u pacjentów z chorobą nowotworową nie wykazały różnic w wartościach AUC pamidronianu między pacjentami z prawidłową czynnością nerek a pacjentami z łagodnymi do średnich zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), wartość AUC pamidronianu była około 3 razy większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >90 ml/min).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność pamidronianu po podaniu dożylnym charakteryzuje się bezpośrednim (cytotoksycznym) działaniem na niektóre narządy o dobrym ukrwieniu, szczególnie na nerki. Pamidronian nie wykazuje działania mutagennego, nie stwierdzono też działania rakotwórczego.

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 miał on znaczne działania na matkę i nieteratogenne działanie na zarodek lub płód szczura i królika, leku nie należy podawać kobietom w ciąży.

Bisfosfoniany są wbudowywane w matrycę kości, skąd na przestrzeni tygodni lub lat następuje ich stopniowe uwalnianie. Stopień wniknięcia bisfosfonianów w kości dorosłego pacjenta, a zatem ilość leku uwalnianego z powrotem do krwiobiegu ma bezpośredni związek z całkowitą dawką leku oraz czasem stosowania bisfosfonianów. Pomimo bardzo ograniczonych danych dotyczących ryzyka dla płodu ludzkiego, wiadomo, że bisfosfoniany powodują uszkodzenia u płodów zwierząt, a dane z badań na zwierzętach 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.

6. Dane farmaceutyczne

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek, sodu wodorotlenek (do pH), kwas solny (do pH), woda do wstrzykiwań.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na możliwość tworzenia kompleksów, produktu leczniczego Pamitor nie należy dodawać do płynów infuzyjnych zawierających wapń.

6.3. Okres trwałości

3 lata

Trwałość świeżo sporządzonych roztworów z użyciem roztworu soli fizjologicznej lub 5% roztworu glukozy utrzymuje się przez 24 godziny w temperaturze od 2 do 8 °C. Ze względu

na możliwość skażenia mikrobiologicznego, gotowy produkt leczniczy najlepiej zastosować natychmiast po sporządzeniu.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z PE w tekturowym pudełku.

Dostępne opakowania:

1 ampulka po 1 ml lub 2 ml lub 4 ml lub 6 ml.

4 ampulki po 1 ml lub 2 ml lub 4 ml lub 6 ml.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania leku do stosowania

Patrz punkt 4.2.

7. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Torrex Chiesi Pharma GmbH

Gonzagagasse 16/16, A – 1010 Wiedeń, Austria

8. Numer(y) pozwolenia(ń) na dopuszczenie do obrotu

10126

9. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia

12.12.2003

10. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego

2007 -12- 2 0

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15