

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*).

Jedna ampulka zawiera:

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, co odpowiada 15 mg disodu pamidronianu,
2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, co odpowiada 30 mg disodu pamidronianu,
4 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, co odpowiada 60 mg disodu pamidronianu,
6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, co odpowiada 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

Sposób podawania

Produktu leczniczego Pamitor nie należy podawać w postaci pojedynczego, szybkiego wstrzyknięcia (patrz punkt 4.4).

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 ponad 4 godziny.

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

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

Należy używać tylko świeżo przygotowane i klarowne płyny infuzyjne! Produkt leczniczy podaje się w powolnej infuzji dożylniej po rozcieńczeniu go roztworem soli fizjologicznej lub 5% roztworem glukozy.

Dawkowanie

Dorośli oraz pacjenci w podeszłym wieku

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

W leczeniu przerzutów nowotworowych do kości z przewagą procesów litycznych oraz w szpiczaku mnogim zalecana dawka produktu leczniczego Pamitor wynosi 90 mg w pojedynczej infuzji podawanej co 4 tygodnie.

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

Hiperkalcemia w przebiegu chorób nowotworowych:

Przed rozpoczęciem leczenia i podczas stosowania produktu leczniczego Pamitor, pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni. Dawka całkowita produktu leczniczego Pamitor, którą należy podać podczas jednej kuracji, zależy od wyjściowych stężeń wapnia w surowicy pacjenta. Poniższy schemat dawkowania został opracowany na podstawie danych klinicznych, uzyskanych dla nieskorygowanych stężeń wapnia w surowicy. Jednakże, dawki w podanych przedziałach odnoszą się także do stężeń wapnia skorygowanych względem białka lub albumin u prawidłowo nawodnionych pacjentów.

Tabela 1. Zalecane dawki w zależności od stężenia wapnia w surowicy

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	15 - 30	30/125	22
3,0 – 3,5	12,0 – 14,0	30 - 60	30/125 60/250	22
3,5 – 4,0	14,0 – 16,0	60 - 90	60/250 90/500	22
> 4,0	> 16,0	90	90/500	22

Całkowita dawka produktu leczniczego Pamitor może być podana zarówno w jednej infuzji, jak również w kilku wlewach w ciągu następujących po sobie 2 do 4 dni. Maksymalna dawka produktu leczniczego na pełną kurację wynosi 90 mg, zarówno w pierwszym cyklu, jak i w kolejnych powtarzanych cyklach.

Zwykle po 24 do 48 godzinach od podania produktu leczniczego Pamitor obserwuje się zmniejszenie stężenia wapnia w osoczu, a prawidłowe stężenie (normalizacja) osiągane jest zazwyczaj w ciągu 3 do 7 dni.

Jeżeli w tym czasie stężenie wapnia nie zmniejszy się do wartości prawidłowych, można podać kolejne dawki produktu leczniczego. Czas potrzebny do osiągnięcia prawidłowego stężenia wapnia we krwi po rozpoczęciu leczenia lekiem Pamitor może różnić się u poszczególnych pacjentów, a leczenie może być powtórzone w każdym przypadku nawrotu hiperkalcemii. Z badań klinicznych wynika, że skuteczność pamidronianu zmniejsza się wraz z ilością stosowanych kuracji.

Choroba Pageta (kości):

Zalecana dawka całkowita w na jeden cykl leczenia produktem leczniczym Pamitor wynosi od 180 do 210 mg. Można go podawać w 6 pojedynczych dawkach po 30 mg raz na tydzień (dawka całkowita 180 mg) lub w 3 pojedynczych dawkach po 60 mg co drugi tydzień.

W przypadku stosowania pojedynczych dawek po 60 mg, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki początkowej 30 mg (dawka całkowita wyniesie wówczas 210 mg). Schemat dawkowania (z pominięciem dawki początkowej) może być powtórzony po 6-miesiącach, aż do uzyskania remisji choroby oraz w przypadku nawrotu choroby.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek:

Produkt leczniczy Pamitor 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 podawanych dożylnie, zaleca się monitorowanie czynności nerek, np. kontrolę stężenia kreatyniny w surowicy krwi przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego Pamitor. U pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości lub szpiczakiem mnogim, otrzymujących produkt leczniczy Pamitor, u których wykazano pogorszenie czynności nerek, leczenie produktem Pamitor powinno być przerwane do czasu powrotu wyjściowej (z marginesem 10%) wydolności nerek. To zalecenie zostało oparte na badaniach klinicznych, w których zaburzenie czynności nerek było definiowane jako:

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

Badania farmakokinetyczne prowadzone u pacjentów z chorobą nowotworową i prawidłową lub upośledzoną czynnością nerek wykazały, że dostosowywanie dawki 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).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby:

Badania farmakokinetyczne wykazują, że u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczenia klinicznego ze stosowaniem pamidronianu u dzieci.

4.3. Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Pamitor jest przeciwwskazany:

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

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowaniaInformacje ogólne

Produktu leczniczego Pamitor nie należy podawać w postaci jednorazowego szybkiego wstrzyknięcia (bolus), ale zawsze powinien być rozcieńczony i podawany w powolnej infuzji dożylniej (patrz 4.2).

Przed podaniem produktu leczniczego Pamitor pacjentów należy odpowiednio nawodnić. Jest to szczególnie ważne u pacjentów otrzymujących leczenie moczopędne.

Po rozpoczęciu podawania produktu 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 u osób w podeszłym wieku, dodatkowa podaż soli może spowodować niewydolność serca (niewydolność lewokomorową lub zastoinową niewydolność

serca). Gorączka (objawy grypopodobne) może również prowadzić do pogorszenia stanu wydolności serca.

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

Niewydolność nerek

Bisfosfoniany, w tym Pamitor, mogą wywoływać toksyczne działanie uszkodzające nerki, przebiegające jako zaburzenie czynności nerek i potencjalna ich niewydolność. Przypadki pogorszenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek, obserwowano 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 w formie niezmienionej, głównie przez nerki (patrz punkt 5.2), w związku z czym ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być większe u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Jeśli istnieje ryzyko wystąpienia klinicznie istotnego zaburzenia czynności nerek, które może prowadzić do ich niewydolności, pojedyncze dawki produktu leczniczego Pamitor nie powinny przekraczać 90 mg i należy przestrzegać zalecanego czasu 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.

Pacjentów otrzymujących częste i długotrwałe infuzje produktu Pamitor, a szczególnie pacjentów 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), należy przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego Pamitor poddać badaniom laboratoryjnym i badaniom klinicznym wskaźników czynności nerek.

Pacjentom leczonym produktem Pamitor 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 Pamitor nie należy podawać jednocześnie z innymi bisfosfonianami, ponieważ nie zbadano skutków takiego leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne wskazują, że nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Ze względu jednak na brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie można podać zaleceń dla tej grupy pacjentów.

Uzupełnienie niedoborów wapnia i witaminy D

W przypadku braku hiperkalcemii, pacjenci z dominującymi przerzutami do kości typu litycznego lub szpiczakiem mnogim, u których występuje ryzyko niedoboru wapnia lub witaminy D, a także pacjenci z chorobą Pageta (kości), powinni otrzymywać doustnie suplementy wapnia i witaminy D, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia hipokalcemii.

Martwica kości szczęki

Występowanie martwicy kości szczęki zgłaszano przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem raka, leczonych bisfosfonianami, w tym produktem leczniczym Pamitor. 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 martwicy kości szczęki w zależności od typu nowotworu (zaawansowany rak piersi, szpiczak mnogi) i stanu uzębienia (ekstrakcja zęba, choroby przyzębia, miejscowy uraz łącznie ze źle dopasowanymi protezami).

Pacjenci z chorobą nowotworową powinni zachowywać właściwą higienę jamy ustnej oraz odbyć badanie dentystyczne i zabiegi z zakresu stomatologii prewencyjnej 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.

Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania bisfosfonianów notowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) czynniki ryzyka miejscowe, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

Ból mięśniowo-kostny

Dane zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazały występowanie u pacjentów leczonych bisfosfonianami ciężkiego i sporadycznie powodującego niesprawność bólu kości, stawów i (lub) mięśni. Jednakże takie zgłoszenia nie były częste. Produkt leczniczy Pamitor (pamidronian disodu) 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.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób otrzymujących 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 złamań tego typu 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 każdego pacjenta zgłaszającego się z takimi objawami należy zbadać celem wykrycia obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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 się zwiększyć podczas podawania produktu leczniczego Pamitor jednocześnie z talidomidem.

Produktu leczniczego Pamitor nie należy podawać jednocześnie z innymi bisfosfonianami, ponieważ nie zbadano skutków takiego leczenia.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Pamitor u kobiet w ciąży. Brak jednoznacznych dowodów na teratogenne działanie produktu leczniczego Pamitor w badaniach na zwierzętach. 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 Pamitor 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. Jednak z uwagi na bardzo ograniczone doświadczenie oraz możliwy istotny wpływ pamidronianu na mineralizację kości, należy unikać karmienia piersią podczas leczenia.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci powinni być uprzedzeni, że rzadko, po podaniu produktu leczniczego Pamitor mogą wystąpić senność i (lub) zawroty głowy. W takich przypadkach należy wstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu czy podejmować czynności, których wykonywanie może być niebezpieczne ze względu na osłabioną zdolność koncentracji.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane po podaniu produktu leczniczego Pamitor 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 najwyżej 48 godzin. Gorączka najczęściej ustępuje samoistnie i nie powoduje konieczności leczenia.

Następujące działania niepożądane były zgłaszane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego Pamitor do obrotu (Tabela 2). Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według częstotliwości występowania, poczynając od działań najczęstszych. Skala częstotliwości występowania: 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 ($< 1/10\,000$), nieznane (częstość 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	Niedokrwistość, małopłytkowość, limfocytopenia
Bardzo rzadko	Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Reakcje alergiczne włącznie z reakcjami anafilaktycznymi, skurcz oskrzeli,
Bardzo rzadko	duszność, obrzęk Quinckego (naczynioruchowy), Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Objawowa hipokalcemia (parestezje, tężyczka), ból głowy, bezsenność, senność
Niezbyt często	Drgawki, pobudzenie, zawroty głowy, letarg
Bardzo rzadko	Dezorientacja, omamy wzrokowe
Zaburzenia oka	
Często	Zapalenie spojówek
Niezbyt często	Zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego)
Bardzo rzadko	Zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki, widzenie żółtych barw
Nieznane	Zapalenie oczodołu
Zaburzenia ucha i błędnika	
<u>Bardzo rzadko:</u>	<u>Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów).</u>
Zaburzenia serca	
Często	Migotanie przedsionków
Bardzo rzadko	Lewokomorowa niewydolność krążenia (duszność, obrzęk płuc), zastoinowa niewydolność serca (obrzęki) w związku z przeciążeniem płynami
Zaburzenia naczyniowe	
Często	<u>Nadciśnienie tętnicze</u>
Niezbyt często	<u>Niedociśnienie tętnicze</u>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko	<u>Zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS), śródmiażdżowa choroba płuc</u>
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, martwica kości
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 <u>Zaburzenia czynności kanalików nerkowych, cewkowo- śródmiażdżowe zapalenie nerek , kłębuszkowe zapalenie nerek</u>
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)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipokalcemia, hipofosfatemia
Często	Hipokaliemia, hipomagnezemia
Bardzo rzadko	Hiperkaliemia, hipernatremia
Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi Nieprawidłowe wskaźniki prób czynnościowych wątroby,
Niezbyt często	zwiększenie stężenia mocznika w surowicy krwi

Opis wybranych działań niepożądanych

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 Pamitor, 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 pamitor. 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 martwicy kości szczęki w zależności od typu nowotworu (zaawansowany rak piersi, szpiczak mnogi).

Nietypowe złamania kości udowej: Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. (22) 49 21 301, faks (22) 49 21 309, e-mail:

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: inhibitory resorpcji kości.

Kod ATC: M05B A03

Mechanizm działania

Pamidronian disodu, 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. Hamowanie osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej *in vivo* może przynajmniej częściowo zależeć od wiązania się produktu z mineralnymi składnikami tkanki kostnej.

Pamidronian hamuje dostęp prekursorów osteoklastów do powierzchni tkanki kostnej i zapobiega ich przekształcaniu się w dojrzałe, resorbujące osteoklasty. Jednak wydaje się, że główny sposób działania *in vitro* i *in vivo* produktu zależy od miejscowego i bezpośredniego hamowania resorpcji przez bisfosfoniany związane z tkanką kostną.

Badania doświadczalne wykazały, że pamidronian hamuje indukowaną przez nowotwory osteolizę, gdy podaje się go przed wszczepianiem lub podczas wszczepiania komórek nowotworowych.

Biochemicznymi wskaźnikami hamującego wpływu pamidronianu na hiperkalcemię w przebiegu chorób nowotworowych są zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy krwi oraz, wtórnie, zmniejszenie wydalania wapnia, fosforanów i hydroksyprowiny w moczu.

Normalizacja stężenia wapnia w osoczu w przypadku odpowiednio nawodnionych pacjentów może również normalizować osoczowe stężenie parathormonu (PTH), które jest zmniejszone w wyniku hiperkalcemii.

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 u większości pacjentów zmniejsza zbyt duże stężenie kreatyniny w surowicy.

Badania kliniczne przeprowadzone u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości z przewagą procesów litycznych wykazały, że pamidronian długotrwale zmniejsza bóle kości, co pozwoliło również na zmniejszenie zużycia leków przeciwbólowych.

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 potwierdzoną sklerotyzację ognisk można było wykazać w 11 do 17 % przypadków.

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.

W chorobach kości takich jak osteoporoza, efekt działania produktu leczniczego Pamitor jest podobny, jak w przypadku innych bisfosfonianów. Jednakże dane pochodzą wyłącznie z otwartych badań klinicznych lub badań na małej liczbie pacjentów.

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 wapń jest uznawana jako miejsce „pozornej eliminacji”.

Wchłanianie:

Pamidronian podaje się w infuzji dożylniej. Całkowite wchłonięcie zostaje osiągnięte w momencie zakończenia infuzji.

Dystrybucja:

Po rozpoczęciu infuzji stężenie pamidronianu w osoczu krwi szybko się zwiększa a po jej zakończeniu równie szybko maleje. Pozorny okres półtrwania w osoczu wynosi około 0,8 godziny. Stężenie w stanie stacjonarnym występuje zatem podczas infuzji trwającej przynajmniej 2-3 godziny. Po dożylniej infuzji 60 mg pamidronianu w ciągu 1 godziny osiągnięte maksymalne stężenie w osoczu wynosi 10 nmol/ml.

Pozorny klirens osocza wynosi około 180 ml/min.

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

Stopień wiązania pamidronianu z białkami osocza w układzie krążenia jest względnie mały (ok. 54%) i zwiększa się wraz ze wzrostem stężenia wapnia na skutek zmian chorobowych w kościach.

Wydalenie:

Badania na zwierzętach wykazały, że wątrobowe i metaboliczne wydalenie pamidronianu jest nieznaczne i że jest on wydalany prawie całkowicie przez nerki. Po infuzji dożylniej, w ciągu 72 godzin można wykryć w moczu około 20-55% dawki pamidronianu w niezmienionej formie. Z badań eksperymentalnych wynika, że reszta dawki pozostaje w organizmie. Odsetek dawki pozostałej 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 dwufazowo, z pozornymi okresami półtrwania od około 1,6 do 27 godzin. Pozorny klirens nerkowy wynosi około 54 ml/min i można zaobserwować tendencję korelacji klirensu nerkowego pamidronianu z klirensem kreatyniny.

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

Zaburzenia czynności wątroby:

Farmakokinetykę pamidronianu badano u mężczyzn z czynnością wątroby prawidłową (n=6) lub zaburzoną w stopniu łagodnym do umiarkowanego (n=9), u których stwierdzono chorobę nowotworową z ryzykiem przerzutów do kości. Każdy pacjent otrzymywał pojedynczą dawkę 90 mg pamidronianu w infuzji przez 4 godziny. Chociaż istniała statystyczna różnica w

farmakokinetyce pamidronianu u pacjentów z prawidłową i 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 od infuzji nie obserwowano obecności pamidronianu we krwi. Ponieważ 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 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).

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 wywiera 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 strukturę 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 wykazują, że wychwyt bisfosfonianów do kości płodu jest większy niż do kości matki. Dlatego istnieje 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 ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia 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 ważności

3 lata

Trwałość świeżo sporządzonych roztworów z użyciem roztworu chlorku sodu 0,9% lub roztworu glukozy 5% 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 podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Przygotowany roztwór do infuzji należy przechowywać w temperaturze 2°C do 8°C nie dłużej niż 24 godziny.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z PE w tekturowym pudełku.

1 ampłka po 1 ml, 2 ml, 4 ml lub 6 ml

4 ampłki po 1 ml, 2 ml, 4 ml lub 6 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Patrz punkt 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16, A-1010 Wiedeń,
Austria
tel: +43 1 407 39 19
faks: + 43 1 407 39 19 4
e-mail: info-at@chiesi.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10126

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 grudnia 2003 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 lutego 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO