

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### Pamidronat medac 3 mg / ml

#### 1. Nazwa własna produktu leczniczego

Pamidronat medac 3 mg / ml  
koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

#### 2. Skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych

Każdy 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 3 mg pamidronianu disodu (*Dinatrii pamidronas*) odpowiadającego 2,527 mg kwasu pamidronowego (*Acidum pamidronicum*)

1 fiolka z 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 15 mg pamidronianu disodu.

1 fiolka z 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 30 mg pamidronianu disodu.

1 fiolka z 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 60 mg pamidronianu disodu.

1 fiolka z 30 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 90 mg pamidronianu disodu.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

#### 3. Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.  
Przezroczysty i bezbarwny roztwór, bez widocznych zanieczyszczeń.

#### 4. Szczegółowe dane kliniczne

##### 4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie chorób związanych ze zwiększoną aktywnością osteoklastów:

- Hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową
- Zmiany osteolityczne u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości w przebiegu raka sutka
- Szpiczak mnogi stadium III

##### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Pamidronat medac 3 mg/ml jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji i z tego względu przed użyciem musi zawsze być rozcieńczany w wolnym od wapnia roztworze do

infuzji (0,9 % chlorek sodu lub 5 % glukoza). Sporządzony roztwór musi być podawany w powolnej infuzji (patrz także punkt 4.4).

Dane dotyczące zgodności z roztworami do infuzji, patrz punkt 6.6.

Szybkość podawania infuzji nie powinna nigdy przekraczać 60 mg/godzinę (1 mg/min), a stężenie pamidronianu disodu w roztworze do infuzji nie powinno przekraczać 90 mg/250 ml. Dawka 90 mg powinna być podawana jako 2-godzinna infuzja w 250 ml roztworu do infuzji. U pacjentów ze szpiczakiem mnogim i pacjentów z hiperkalcemią wywołaną przez nowotwór, zaleca się aby prędkość infuzji nie przekraczała 90 mg w 500 ml podanych przez 4 godziny. Aby zmniejszyć reakcje miejscowe w okolicy wstrzyknięcia, należy ostrożnie wprowadzić wenflon do stosunkowo dużej żyły.

Pamidronian disodu należy podawać pod nadzorem lekarskim w miejscu, gdzie możliwe jest monitorowanie skutków klinicznych i biochemicznych.

Dzieci i młodzież (< 18 lat):

Nie ma wystarczającej ilości danych klinicznych dotyczących stosowania pamidronianu disodu u dzieci i młodzieży (< 18 lat) (patrz punkt 4.4).

Używać tylko świeżo sporządzonych i przezroczystych roztworów!

Hiperkalcemia wywołana przez nowotwór:

Zaleca się nawadnianie pacjentów za pomocą 0,9% w/v roztworu chlorku sodu przed i (lub) podczas leczenia (patrz punkt 4.4).

Całkowita dawka pamidronianu disodu użyta podczas terapii zależy od początkowego stężenia wapnia we krwi pacjenta. Poniższe wytyczne pochodzą z danych klinicznych na podstawie nieskorygowanych wartości stężeń wapnia. Pomimo to dawki mieszczące się w podanych zakresach można stosować również dla stężeń wapnia skorygowanych dla osoczowych białek lub albumin u pacjentów nawodnionych.

Początkowe stężenie wapnia w osoczu		Zalecana całkowita dawka pamidronianu disodu	Stężenie roztworu do infuzji	Maksymalna prędkość infuzji
(mmol/l)	(mg %) (mg/100ml)	(mg)	mg/ml	mg/h
< 3,0	< 12,0	15-30	30/125	22,5
3,0-3,5	12,0-14,0	30-60	<u>30/125</u> 60/250	22,5
3,5-4,0	14,0-16,0	60-90	<u>60/250</u> 90/500	22,5
> 4,0	>16,0	90	90/500	22,5

Całkowitą dawkę pamidronianu disodu można podać albo w pojedynczej infuzji, albo w kilku infuzjach w ciągu 2 do 4 kolejnych dni. Maksymalna dawka w cyklu leczenia wynosi 90 mg zarówno w cyklu początkowym jak i w kolejnych cyklach powtarzanych. Większe dawki nie zwiększają odpowiedzi klinicznej.

Istotne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy obserwuje się na ogół 24 do 48 godzin od podania pamidronianu disodu, a normalizacja osiągana jest zazwyczaj w ciągu 3 do 7 dni. Jeżeli w przeciągu tego okresu nie zostanie osiągnięte prawidłowe stężenie wapnia w surowicy, można podać kolejną dawkę. Czas trwania odpowiedzi może być różny u poszczególnych pacjentów, a leczenie można wtedy powtórzyć, kiedy ponownie pojawi się hiperkalcemia. Dotychczasowe doświadczenia kliniczne sugerują, że pamidronian disodu może stawać się mniej skuteczny w ciągu kolejnych cykli leczenia.

Zmiany osteolityczne w przebiegu szpiczaka mnogiego:

Zalecana dawka wynosi 90 mg co 4 tygodnie.

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

Zalecana dawka wynosi 90 mg co 4 tygodnie. Dawkę tę można w razie potrzeby podawać również w odstępach 3 – tygodniowych tak, aby była równoczesna z chemioterapią. Leczenie należy kontynuować, dopóki nie będzie oznak dotyczących istotnego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia pacjenta.

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

Zaburzenia czynności nerek:

Preparatu Pamidronat medac 3 mg/ml nie należy podawać pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) z wyjątkiem przypadków zagrażających życiu spowodowanych hiperkalcemią wywołaną przez nowotwór, kiedy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz także punkt 4.4 oraz 5.2).

Zmiana dawkowania nie jest konieczna w przypadku łagodnego (klirens kreatyniny 61 ml/min do 90 ml/min) do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30 ml/min do 60 ml/min). U takich pacjentów szybkość infuzji nie powinna przekraczać 90 mg/4h (około 20 mg/h do 22 mg/h).

Podobnie jak w przypadku innych dożylnych bisfosfonianów, zalecane jest monitorowanie czynności nerek, na przykład kontrola stężenia kreatyniny w surowicy przed podaniem każdej dawki pamidronianu disodu. U pacjentów otrzymujących pamidronian disodu z powodu przerzutów do kości, u których widoczne jest pogorszenie czynności nerek, leczenie pamidronianem disodu powinno być wstrzymane, dopóki czynność nerek nie powróci do wartości mieszczących się w zakresie 10% odchylenia od wartości początkowej.

Zaburzenia czynności wątroby:

Brak opublikowanych danych dotyczących stosowania pamidronianu disodu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Z tego względu nie można podać szczególnych zaleceń dotyczących stosowania pamidronianu disodu u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

#### **4.3. Przeciwwskazania**

Rozpoznana lub podejrzewana nadwrażliwość na pamidronian disodu lub inne bisfosfoniany albo na którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Przeciwwskazane jest karmienie piersią (patrz także punkt 4.6).

#### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Ostrzeżenia

Pamidronat medac 3 mg/ml jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji i z tego względu należy go zawsze rozcieńczać, a następnie podawać w powolnej infuzji dożylniej (patrz punkt 4.2). Pamidronat medac 3 mg/ml należy podawać tylko jako infuzję dożylną.

Niniejszy produkt leczniczy zawiera 0,65 mmoli sodu w maksymalnej dawce (90 mg). Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę ubogosodową.

Nie należy podawać preparatu Pamidronat medac 3 mg/ml z innymi bisfosfonianami. Jeżeli razem z pamidronianem disodu stosowane są inne środki zmniejszające stężenie wapnia, może dojść do istotnej hipokalcemii.

U pacjentów z wywołaną przez nowotwór hiperkalcemią występowały drgawki z powodu zaburzeń elektrolitowych związanych z chorobą podstawową i jej leczeniem.

##### Środki ostrożności

Po rozpoczęciu leczenia preparatem Pamidronat medac 3 mg/ml należy monitorować stężenie elektrolitów, wapnia i fosforanów w surowicy. Pacjenci z anemią, leukopenią lub trombocytopenią powinni mieć regularne badania wskaźników hematologicznych. Pacjenci po operacji tarczycy mogą mieć szczególną skłonność do rozwoju hipokalcemii spowodowanej względną niedoczynnością przytarczyc.

Chociaż pamidronian jest wydalany przez nerki w postaci niezmienionej, preparat był stosowany bez widocznego zwiększenia działań niepożądanych u pacjentów z istotnie zwiększonymi stężeniami kreatyniny w osoczu (w tym u pacjentów poddawanych terapii nerkozastępczej w postaci hemodializy lub dializy otrzewnowej).

Jednakże dane dotyczące stosowania pamidronianu disodu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (kreatynina w surowicy: >440 mikromol/l, lub 5 mg/dl u pacjentów z hiperkalcemią wywołaną przez nowotwór (ang. TIH - Tumour-induced hiperkalcaemia); 180 mikromol/l, lub 2 mg/dl u pacjentów ze szpiczakiem mnogim) są ograniczone. Jeżeli z oceny klinicznej wynika, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko, w takich przypadkach preparat Pamidronat medac 3 mg/ml należy stosować ostrożnie i dokładnie kontrolować czynność nerek.

Należy również uważnie śledzić bilans płynów (ilość wydalanego moczu, dobową masę ciała). Doświadczenia dotyczące stosowania pamidronianu disodu u pacjentów hemodializowanych są bardzo małe.

Nie można podać szczególnych zaleceń dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, ponieważ nie ma odpowiednich danych klinicznych.

Należy kontrolować standardowe wskaźniki laboratoryjne (stężenie kreatyniny w surowicy i BUN [blood urea nitrogen]) oraz okresowo kliniczne wskaźniki czynności nerek, szczególnie u pacjentów otrzymujących długotrwale częste infuzje pamidronianu disodu, oraz u tych, u których wcześniej rozpoznawano zaburzenia nerek lub skłonność do wystąpienia zaburzeń czynności nerek (np. pacjenci ze szpiczakiem mnogim i (lub) hiperkalcemią wywołaną przez nowotwór). Jeżeli podczas leczenia pamidronianem nastąpi pogorszenie czynności nerek, infuzję należy przerwać. Pogorszenie czynności nerek (łącznie z niewydolnością nerek) było obserwowane po długotrwałym leczeniu pamidronianem disodu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Jednakże w wypadkach tych następowała również progresja choroby podstawowej i (lub) powikłania towarzyszące i dlatego nie udowodniono związku przyczynowego z pamidronianem disodu.

Podczas leczenia początkowego wywołanej przez nowotwór hiperkalcemii, istotne znaczenie ma dożylna nawadnianie celem przywrócenia diurezy. Pacjentów należy odpowiednio nawadniać przez cały okres leczenia, ale należy unikać nadmiernego nawodnienia. U pacjentów z chorobami serca, szczególnie u osób w podeszłym wieku, dodatkowe podanie roztworu soli fizjologicznej może wywołać niewydolność serca (niewydolność lewokomorową lub zastoinową niewydolność krążenia). Do tych zaburzeń może przyczynić się również gorączka (objawy grypopodobne).

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

#### Martwica kości szczęki

Donoszono o martwicy kości szczęki u pacjentów z nowotworem, u których w terapii stosowano pamidronian.

Martwica kości szczęki ma wiele innych udokumentowanych czynników ryzyka takich jak nowotwór, równoczesne leczenie (np. chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy) oraz stany związane z chorobą podstawową (np. niedokrwistość, koagulopatie, zakażenia, istniejąca wcześniej choroba jamy ustnej). Większość zarejestrowanych przypadków związana była z zabiegami dentystycznymi, takimi jak ekstrakcja zęba. Wielu z tych pacjentów otrzymywało również chemioterapię lub kortykosteroidy i miało objawy miejscowego zakażenia łącznie z zapaleniem kości i szpiku.

Przed rozpoczęciem leczenia pamidronianem powinno się rozważyć badanie dentystyczne z odpowiednią konsultacją. Podczas leczenia pacjenci ci powinni w miarę możliwości unikać inwazyjnych zabiegów dentystycznych. U pacjentów, u których podczas leczenia pamidronianem rozwinię się martwica kości szczęki, zabiegi dentystyczne mogą ją pogorszyć. U pacjentów wymagających zabiegów dentystycznych brak jest danych sugerujących, czy przerwanie leczenia pamidronianem zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki. Ocena kliniczna lekarza prowadzącego leczenie powinna być podstawą do planu postępowania dla każdego pacjenta na podstawie indywidualnego rozważenia korzyści do ryzyka.

#### **4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

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

Pamidronat medac 3 mg/ml nie powinien być stosowany jednocześnie z innymi bisfosfonianami (patrz także punkt 4.4.).

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

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

Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas stosowania pamidronianu disodu z innymi preparatami o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym.

#### **4.6. Ciąża lub laktacja**

##### Stosowanie podczas ciąży:

Brak jest odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania pamidronianu disodu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały jednoznacznych dowodów dotyczących teratogenności. Pamidronian może stwarzać ryzyko dla płodu/novorodka poprzez swoje działanie farmakologiczne na homeostazę wapniową. Podawany u zwierząt przez cały okres ciąży, pamidronian może wywoływać zaburzenia mineralizacji kości, szczególnie kości długich, co prowadzi do zniekształceń kątowych.

Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Z tego względu pamidronian disodu nie powinien być stosowany u kobiet podczas ciąży z wyjątkiem przypadków hiperkalcemii zagrażającej życiu.

##### Stosowanie podczas laktacji:

Nie wiadomo, czy preparat Pamidronat medac 3 mg/ml przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie pamidronianu disodu do mleka i w związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią dziecka.

Z tego względu karmienie piersią przez kobiety leczone pamidronianem disodu jest przeciwwskazane (patrz także punkt 4.3).

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Pamidronian disodu ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Należy ostrzec pacjentów, że w rzadkich przypadkach po infuzji pamidronianu disodu może pojawić się senność i (lub) zawroty głowy, w takich przypadkach nie powinni oni prowadzić pojazdów mechanicznych, obsługiwać potencjalnie niebezpiecznych maszyn, ani wykonywać innych czynności, które mogą być niebezpieczne ze względu na zmniejszoną koncentrację.

#### **4.8. Działania niepożądane**

Działania niepożądane pamidronianu disodu są zazwyczaj łagodne i przemijające. Najbardziej częstymi (>1/10) działaniami niepożądanymi są objawy grypopodobne i nieduża gorączka. Gorączka ta (zwiększenie temperatury ciała o 1 °C do 2 °C) pojawia się zazwyczaj w ciągu pierwszych 48 godzin jako reakcja na pierwszą dawkę, jest zależna od dawki, przemijająca, często bez innych objawów towarzyszących, i zazwyczaj nie trwa dłużej niż 24 godziny.

Ostre "grypopodobne" reakcje występują z reguły tylko po podaniu pierwszej infuzji pamidronianu. Często zdarza się miejscowe zapalenie tkanek miękkich w miejscu wkłucia (>1/100, <1/10), szczególnie przy największej dawce.

Rzadko obserwowana była martwica kości, pierwotnie dotycząca szczęki (patrz 4.4. „Środki ostrożności“).

Objawowa hipokalcemia jest bardzo rzadka (<1/10 000).

Ocena częstości:

Bardzo często (>1/10)

Często (>1/100, <1/10)

Niezbyt często (>1/1 000, <1/100)

Rzadko (>1/10 000, <1/1 000)

Bardzo rzadko (<1/10 000), łącznie z pojedynczymi doniesieniami

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<p>Często (&gt;1/100, &lt;1/10)  Limfocytopenia  Niezbyt często (&gt;1/1 000, &lt;1/100)  Niedokrwistość, leukopenia  Bardzo rzadko (&lt;1/10 000), łącznie z pojedynczymi doniesieniami  Trombocytopenia</p>
Zaburzenia układu immunologicznego	<p>Niezbyt często (&gt;1/1 000, &lt;1/100)  Nadwrażliwość łącznie z reakcjami anafilaktycznymi, skurczem oskrzeli, dusznością, obrzękiem naczynioruchowym  Bardzo rzadko (&lt;1/10 000), łącznie z pojedynczymi doniesieniami  Wstrząs anafilaktyczny, uaktywnienie zakażenia wirusem opryszczki i półpaśca</p>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<p>Bardzo często (&gt;1/10)  Hipokalcemia, hipofosfatemia  Często (&gt;1/100, &lt;1/10)  Hipomagnezemia  Niezbyt często (&gt;1/1 000, &lt;1/100)  Hiperkaliemia, hipokaliemia, hipernatremia  Bardzo rzadko (&lt;1/10 000), łącznie z pojedynczymi doniesieniami  Hipernatremia ze stanem dezorientacji</p>

Zaburzenia układu nerwowego	<p>Często (&gt;1/100, &lt;1/10)  Ból głowy  Niezbyst często (&gt;1/1 000, &lt;1/100)  Pobudzenie, dezorientacja, zawroty głowy, bezsenność, senność, letarg  Bardzo rzadko (&lt;1/10 000), łącznie z pojedynczymi doniesieniami  Napady drgawek, omamy wzrokowe, objawowa hipokalcemia (parestezje, tężyczka, kurcze mięśniowe)</p>
Zaburzenia oka	<p>Niezbyst często (&gt;1/1 000, &lt;1/100)  Zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego), zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki, zapalenie spojówek,  Bardzo rzadko (&lt;1/10 000), łącznie z pojedynczymi doniesieniami  Widzenie w żółtych barwach, zapalenie tkanek oczodołu</p>
Zaburzenia serca i naczyń	<p>Niezbyst często (&gt;1/1 000, &lt;1/100)  Nadciśnienie tętnicze  Bardzo rzadko (&lt;1/10 000), łącznie z pojedynczymi doniesieniami  Hipotonia, zaostrzenie objawów choroby serca (niewydolność lewokomorowa / zastoinowa niewydolność krążenia) z dusznością, obrzękiem płuc z powodu nadmiernego nawodnienia</p>
Zaburzenia żołądkowo – jelitowe	<p>Często (&gt;1/100, &lt;1/10)  Nudności, wymioty  Niezbyst często (&gt;1/1 000, &lt;1/100)  Ból brzucha, utrata apetytu, biegunka, zaparcie, niestrawność  Bardzo rzadko (&lt;1/10 000), łącznie z pojedynczymi doniesieniami  Zapalenie błony śluzowej żołądka</p>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<p>Niezbyst często (&gt;1/1 000, &lt;1/100)  Wysypka, świąd</p>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<p>Często (&gt;1/100, &lt;1/10)  Przemijające bóle kości, bóle stawów, bóle mięśni  Niezbyst często (&gt;1/1 000, &lt;1/100)  Kurcze mięśni  Rzadko (&gt;1/10 000, &lt;1/1 000)  Martwica kości pierwotnie dotycząca szczęki</p>



Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<p>Rzadko (&gt;1/10 000 &lt;1/1 000) Ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych, w tym odmiana z zapadaniem, zespół nerczycowy, zaburzenia czynności kanalików nerkowych, nefropatia kłębuszkowa, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek</p> <p>Bardzo rzadko (&lt;1/10 000), łącznie z pojedynczymi doniesieniami Pogorszenie czynności nerek u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, krwiomocz, ostra niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek u pacjentów z istniejącym wcześniej zaburzeniem czynności nerek.</p>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<p>Bardzo często (&gt;1/10) Gorączka i objawy grypopodobne czasami z towarzyszącym uczuciem osłabienia, sztywnością mięśni, zmęczeniem i uderzeniami gorąca</p> <p>Często (&gt;1/100, &lt;1/10) Reakcje w miejscu podania infuzji takie jak ból, zaczerwienienie, obrzęk, stwardnienie; zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył, bóle całego ciała</p>
Badania	<p>Bardzo rzadko (&lt;1/10 000), łącznie z pojedynczymi doniesieniami Nieprawidłowe wyniki wskaźników badań czynnościowych wątroby, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie mocznika we krwi</p>

Wiele z wymienionych powyżej działań niepożądanych może być związanych z chorobą podstawową.

#### 4.9. Przedawkowanie

Pacjenci, którzy otrzymali dawki większe od zalecanych powinni być starannie obserwowani. W razie wystąpienia klinicznie istotnej hipokalcemii z parestezjami, tężyczką i hipotonią, ustąpienie objawów można osiągnąć za pomocą infuzji glukonianu wapnia. Ostrej hipokalcemii nie należy się spodziewać podczas leczenia pamidronianem sodu, ponieważ stężenie wapnia w osoczu zmniejsza się stopniowo przez kilka dni po leczeniu.

Brak danych dotyczących przedawkowania pamidronianu sodu.

### 5. Właściwości farmakologiczne

#### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, bisfosfoniary  
ATC: M05 BA 03

Pamidronian sodu, substancja czynna preparatu Pamidronat medac, 3 mg/ml, jest silnym inhibitorem osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej. Wiąże się silnie z kryształami hydroksyapatytu i hamuje tworzenie i rozpuszczanie tych kryształów *in vitro*. Hamowanie

osteoklastycznej resorpcji kości *in vivo* odbywa się prawdopodobnie przynajmniej częściowo poprzez wiązanie się preparatu ze składnikami mineralnymi tkanki kostnej.

Pamidronian hamuje przedostawanie się prekursorów osteoklastów do kości i wywoływane w ten sposób ich przekształcenie w dojrzałe absorbujące osteoklasty.

Jednakże głównym mechanizmem działania *in vitro* i *in vivo* wydaje się być miejscowe i bezpośrednie działanie antyresorpcyjne związanych z kością bisfosfonianów.

Badania doświadczalne wykazały, że pamidronian hamuje osteolizę wywołaną przez nowotwór wtedy, kiedy podawany jest przed lub podczas zakażenia lub przeszczepienia komórek nowotworu. Zmiany biochemiczne odzwierciedlające hamujące działanie pamidronianu disodu na wywołaną przez nowotwór hiperkalcemię cechuje zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy, a w drugim rzędzie także zmniejszenie wydalania wapnia, fosforanów i hydroksyproliny w moczu. Dawka 90 mg powoduje wyrównanie stężenia wapnia do wartości prawidłowych u ponad 90 % pacjentów.

Wyrównanie stężenia wapnia w osoczu może również prowadzić do wyrównania stężenia hormonu przytarczyc w osoczu u odpowiednio nawodnionych pacjentów.

Stężenie w surowicy białka związanego z hormonem przytarczyc (ang. PTHrP) są odwrotnie skorelowane z odpowiedzią na pamidronian. Preparaty, które hamują reabsorpcję wapnia w kanalikach lub wydzielanie PTHrP, mogą pomóc u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie pamidronianem.

Hiperkalcemia może prowadzić do zmniejszenia objętości płynu pozakomórkowego i zmniejszenia współczynnika filtracji kłębuszkowej (ang. GFR). Poprzez kontrolę hiperkalcemii, pamidronian disodu zwiększa wartość GFR i zmniejsza zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy u większości pacjentów.

Podczas stosowania włącznie z ogólnoustrojowym leczeniem przeciwnowotworowym pamidronian zmniejsza występowanie działań niepożądanych ze strony układu szkieletowego takich jak złamania kości innych niż złamanie trzonu kręgu, konieczność radioterapii / leczenia operacyjnego ze względu na powikłania kostne i przedłuża okres do wystąpienia pierwszych objawów ze strony układu kostnego.

Pamidronian może również zmniejszać bóle kostne u około 50% kobiet z zaawansowanym rakiem sutka i oczywistymi klinicznie przerzutami do kości. U kobiet z nieprawidłową tomografią kości, ale prawidłowym obrazem na zdjęciach rentgenowskich kości, głównym wskazaniem do leczenia powinien być ból.

Wykazano, że pamidronian łagodzi ból, zmniejsza ilość patologicznych złamań i konieczności radioterapii, koryguje hiperkalcemię i poprawia jakość życia u pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem mnogim.

Meta-analiza dotycząca bisfosfonianów u >1100 pacjentów ze szpiczakiem mnogim wykazała, że ilość pacjentów, których trzeba leczyć (ang. NNT - number of patients needed to treat) aby zapobiec jednemu złamaniu trzonu kręgu wynosi 10, a NNT aby zapobiec odczuwaniu bólu przez jednego pacjenta wynosi 11 przy czym najlepsze wyniki obserwowano podczas zastosowania pamidronianu i kłodronianu.

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

### Charakterystyka ogólna:

Pamidronian ma silne powinowactwo do tkanek uwapnionych, i nie obserwuje się całkowitego wydalania pamidronianu z organizmu w okresie objętym badaniami doświadczalnymi. Tkanki uwapnione są zatem traktowane jako miejsce "pozornej eliminacji".

### Wchłanianie:

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

### Dystrybucja:

Stężenie pamidronianu w osoczu zwiększa się gwałtownie po rozpoczęciu infuzji i zmniejsza się gwałtownie po jego zakończeniu. Okres półtrwania w osoczu wynosi około 0,8 godziny.

Stężenia w stanie stacjonarnym osiągane są zatem podczas infuzji trwających dłużej niż około 2 do 3 godzin. Największe stężenia pamidronianu w osoczu wynoszą około 10 nmol/ml i osiągane są po podaniu dożylnym infuzji 60 mg podawanej przez 1 godzinę.

Podobny odsetek (około 50%) dawki jest zatrzymywany w organizmie po podaniu różnych dawek (30 mg do 90 mg) pamidronianu disodu niezależnie od czasu trwania infuzji (4 lub 24 godziny). W związku z tym kumulacja pamidronianu w tkance kostnej nie jest ograniczona zdolnością wiązania i zależy wyłącznie od całkowitej podanej dawki. Odsetek występującego w krążeniu pamidronianu związanego z białkami osocza jest stosunkowo niewielki (poniżej 50 %) i zwiększa się w przypadku patologicznie dużych stężeń wapnia.

### Wydalenie:

Pamidronian prawdopodobnie nie jest wydalany na drodze biotransformacji. Po infuzji dożylniej około 20 % do 55 % dawki wydalana się w moczu w ciągu 72 godzin w postaci niezmiennego pamidronianu.

W przedziale czasowym objętym badaniami doświadczalnymi pozostała część dawki zatrzymywana jest w organizmie.

Na podstawie wydalania pamidronianu w moczu można zaobserwować dwie fazy rozkładu z pozornymi okresami półtrwania około 1,6 i 27 godzin. Całkowity obserwowany klirens nerkowy i osoczowy wynosił odpowiednio 88 ml/min do 254 ml/min i 38 ml/min do 60 ml/min. Pozorny klirens osoczowy wynosi około 180 ml/min. Pozorny klirens nerkowy wynosi około 54 ml/min, istnieje tendencja do korelacji klirensu nerkowego z klirensiem kreatyniny.

### Charakterystyka u pacjentów:

Klirens wątrobowy i metaboliczny pamidronianu jest nieistotny. Zaburzenia czynności wątroby nie powinny wpływać na farmakokinetykę pamidronianu disodu. Ponieważ nie są dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie można podać szczególnych zaleceń dla tej grupy pacjentów. Pamidronat medac 3 mg/ml wykazuje niewielką zdolność do interakcji z innymi lekami zarówno na poziomie metabolizmu jak i wiązania z białkami (patrz punkt 5.2 powyżej).

Badanie farmakokinetyczne przeprowadzone u pacjentów z nowotworem nie wykazało różnic w osoczowym AUC (pole pod krzywą) pamidronianu pomiędzy pacjentami z prawidłową czynnością nerek i pacjentami z zaburzeniem czynności nerek łagodnymi do umiarkowanych. U pacjentów z ciężkim przewlekłym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), AUC pamidronianu było około 3 razy większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny > 90 ml/min).

### 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U ciążarnych samic szczura wykazano, że pamidronian przenika przez łożysko i gromadzi się w tkance kostnej płodu w sposób podobny do obserwowanego u dorosłych zwierząt. Wykazano, że pamidronian disodu wydłuża okres ciąży i porodu u szczurów, co w konsekwencji powoduje zwiększenie śmiertelności młodych, gdy podawany jest doustnie w dobowych dawkach 60 mg/kg (w przybliżeniu równoważna z dawką 1,2 mg/kg podawaną dożylnie) i większych (0,7 razy większej od zalecanej dawki u ludzi w pojedynczej infuzji dożylniej).

W badaniach, w których podawano dożylnie pamidronian disodu ciążarnym szczurom nie stwierdzono jednoznacznie działania teratogennego, chociaż duże dawki (12 i 15 mg/kg/dobę) powodowały wystąpienie działania toksycznego u matek i wad rozwojowych u płodu (obrzęk płodu i skrócenie kości), a dawki 6 mg/kg i większe zaburzenie kostnienia.

Mniejsze dożylnie dawki pamidronianu disodu (1-6 mg/kg/dobę) zaburzały (zamartwica przedporodowa i toksyczne działania na płód) prawidłowy przebieg porodu u szczurów. Skutki te: nieprawidłowości rozwoju płodowego, przedłużenie okresu porodu i zmniejszony odsetek przeżywalności młodych były prawdopodobnie spowodowane przez zmniejszone stężenie wapnia w surowicy matki.

Tylko małe dawki podawane dożylnie były badane u ciążarnych królików, ze względu na toksyczność dla matek, jednakże największa stosowana dawka (1,5 mg/kg/dobę) związana była ze zwiększoną szybkością resorpcji i zmniejszonym kostnieniem. Nie stwierdzono działania teratogennego.

Toksyczne działanie pamidronianu charakteryzuje bezpośrednie (cytotoksyczne) działanie na narządy dobrze ukrwione, takie jak żołądek, płuca i nerki. W badaniach na zwierzętach, którym podawano preparat dożylnie, dominującym i stałym działaniem niepożądanym były uszkodzenia cewek nerkowych.

#### Działanie rakotwórcze i mutagenne:

Pamidronian disodu podawany codziennie w postaci doustnej nie wykazywał działania rakotwórczego w trwających 80 tygodni i 104 tygodnie badaniach u mysz.

Pamidronian disodu nie wykazywał działania genotoksycznego w standardowym zestawie testów mutacji genowych i uszkodzenia chromosomów.

## 6. Dane farmaceutyczne

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

sodu wodorotlenek (do regulacji pH)  
kwas solny (do regulacji pH)  
woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Pamidronian tworzy kompleksy z dwuwartościowymi kationami i nie należy go dodawać do roztworów do podawania dożylnego zawierających wapń.

Preparatu nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

Roztwory pamidronianu dwusodowego nie są rozpuszczalne w lipofilnych roztworach odżywczych, np. w oleju sojowym.

### 6.3 Okres ważności

Nie otwarta fiolka: 3 lata

Okres ważności po rozcieńczeniu w 5 % roztworze glukozy lub w 0,9 % roztworze chlorku sodu:

stabilność chemiczną i fizyczną podczas stosowania wykazano do 96 godzin w temperaturze 25°C.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej, preparat należy użyć natychmiast. W przypadku, gdy preparat nie zostanie użyty natychmiast, za okres i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik, okres ten nie powinien być na ogół dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych wymagań.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklane fiolki z bezbarwnego szkła (Ph. Eur., Type 1) 5 ml/10 ml/20 ml/30 ml i korki z gumy bromobutylowej (Ph. Eur., Type 1).

Rozmiary opakowań:

- 1, 4 lub 10 fiolek zawierających 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
- 1, 4 lub 10 fiolek zawierających 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
- 1, 4 lub 10 fiolek zawierających 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
- 1, 4 lub 10 fiolek zawierających 30 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą być dostępne w sprzedaży.

### 6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

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

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

Nie używać roztworu, jeśli widoczne są w nim zanieczyszczenia.

Niewykorzystaną pozostałość preparatu należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Preparat Pamidronat medac 3 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Rozcieńczony roztwór do infuzji należy ocenić wzrokowo i stosować tylko przezroczyste roztwory bez widocznych nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

**7. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Fehlandtstraße 3  
D-20354 Hamburg

**8. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**

12236

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

18.04.2006 r.

**10. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego**

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych  
Wyrobow Medycznych i Produktow Biobójczych

ZATWIERDZA

dn. 18.04.2006 r.