

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pamidronat-ratiopharm®

3 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 3 mg pamidronianu disodu (*Dinatrii pamidronas*), co odpowiada 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.

Klarowny i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie stanów związanych ze zwiększoną aktywnością osteoklastów:

- hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową,
- zmiany osteolityczne u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości w przebiegu raka sutka, w połączeniu ze swoistym leczeniem guza,
- zmiany osteolityczne w III stadium szpiczaka mnogiego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Preparat przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego. Pamidronianu disodowego nie należy nigdy podawać w postaci jednorazowego, szybkiego wstrzyknięcia (bolusa). Roztwór należy rozcieńczyć przed podaniem (patrz poniżej) i podawać w postaci rozcieńczonej w powolnej infuzji dożylniej (patrz także punkt 4.4).

Informacje dotyczące zgodności z roztworami infuzyjnymi – patrz punkt 6.6 „Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości”.

Szybkość podawania infuzji nie powinna być większa niż 60 mg/godzinę (115mg/min), a stężenie pamidronianu disodu w roztworze infuzyjnym nie powinno być większe niż 90 mg w 250 ml. Nie zaleca się podawania infuzji z prędkością większą niż 20 mg/godzinę u pacjentów z niewydolnością nerek lub podejrzeniem niewydolności nerek (np. pacjenci z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową lub pacjenci ze szpiczakiem mnogim) (patrz także poniżej w punkcie 4.2 „Zaburzenia czynności nerek”). Dawkę 90 mg w 250 ml roztworu do infuzji należy zwykle podawać przez co najmniej 2 godziny. W celu zminimalizowania reakcji w miejscu podania kaniule należy ostrożnie wprowadzić do żyły o stosunkowo dużych rozmiarach.

Pamidronian disodu należy podawać pod nadzorem lekarza, który dysponuje odpowiednimi urządzeniami pozwalającymi na monitorowanie parametrów klinicznych i biochemicznych.

Należy stosować wyłącznie świeżo przygotowane, klarowne rozcieńczenia.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (< 18 lat)

Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania pamidronianu u dzieci i młodzieży (< 18 lat).

Hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową:

Zalecane jest nawadnianie pacjentów 0,9% roztworem chlorku sodu przed i podczas leczenia.

Całkowita dawka pamidronianu disodu, którą należy podać podczas jednego cyklu leczenia zależy od początkowego stężenia wapnia w surowicy pacjenta. Poniższe wytyczne pochodzą z danych klinicznych i odnoszą się do nieskorygowanych wartości stężeń wapnia. Jednak podane zakresy dawek odnoszą się również do skorygowanych stężeń wapnia o stężenie białka lub albumin w surowicy u pacjentów nawodnionych (patrz punkt 4.4).

Początkowe stężenie wapnia w surowicy		Stężenie roztworu do infuzji	Maksymalna prędkość infuzji	Zalecana dawka całkowita pamidronianu disodu
(mmol/l)	(mg %)	(mg/ml)	(mg/h)	(mg)
< 3,0	< 12,0	0,24 (30/125)	20	15 – 30
3,0 - 3,5	12,0 - 14,0	0,24 (30/125; 60/250)	20	30 – 60
3,5 - 4,0	14,0 - 16,0	0,24 – 0,18 (60/250; 90/500)	20	60 – 90
> 4,0	> 16,0	0,18 (90/500)	20	90

Całkowita dawka pamidronianu disodu może być podana w jednej infuzji lub w kilku infuzjach w ciągu 2 do 4 kolejnych dni. Maksymalna dawka w pełnym cyklu leczenia wynosi 90 mg, zarówno w cyklu początkowym, jak i w kolejnych cyklach powtarzanych.

Istotne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy zazwyczaj obserwuje się po 24 do 48 godzinach od podania pamidronianu disodu, a normalizację tego stężenia uzyskuje się zwykle w czasie 3 do 7 dni. Jeżeli nie osiągnie się normokalcemii w tym okresie, można podać kolejną dawkę preparatu. Czas odpowiedzi może być różny u poszczególnych pacjentów, a leczenie można powtórzyć w przypadku każdego nawrotu hiperkalcemii. Dotychczasowe doświadczenie kliniczne sugeruje, że pamidronian disodu może być mniej skuteczny w miarę zwiększania liczby zastosowanych cykli leczenia.

Zmiany osteolityczne w przebiegu szpiczaka mnogiego:

Zalecana dawka wynosi 90 mg, co 4 tygodnie.

Wskazanie	Schemat leczenia	Roztwór do infuzji (mg/ml)	Prędkość podawania infuzji (mg/h)
Szpiczak mnogi	90 mg/ 4 godz. co 4 tygodnie	0,18 (90/ 500)	22,5

Zmiany osteolityczne u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości w przebiegu raka sutka:

Zalecana dawka wynosi 90 mg, co 4 tygodnie. Dawkę tę można również podawać w odstępach trzytygodniowych, jeżeli pożądana jest zbieżność tego leczenia z chemioterapią.

Leczenie należy kontynuować do wystąpienia oczekiwanej odpowiedzi klinicznej.

Wskazanie	Schemat leczenia	Roztwór do infuzji (mg/ml)	Prędkość podawania infuzji (mg/h)
Przerzuty do kości	90 mg/2 godz. co 4 tygodnie	0,36 (90/ 250)	45

Zaburzenia czynności nerek:

Pamidronianu disodu nie należy podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), z wyjątkiem przypadków zagrażającej życiu hiperkalcemii spowodowanej guzem, u których korzyść kliniczna leczenia przewyższa potencjalne ryzyko (patrz także punkt 4.4 i 5.2).

Zmiana dawkowania nie jest konieczna w przypadku łagodnych (klirens kreatyniny 61-90 ml/min) lub umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min). U takich pacjentów prędkość podawania wlewu nie powinna przekraczać 90 mg/ 4 godz. (około 20 do 22 mg/godz.).

Podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów podawanych dożylnie, zalecane jest monitorowanie czynności nerek, np. oznaczając stężenie kreatyniny w surowicy przed przyjęciem każdej dawki pamidronianu disodowego. U pacjentów stosujących pamidronian disodowy z powodu przerzutów do kości, u których wystąpiły objawy pogorszenia czynności nerek, preparat odstawić do uzyskania takich wskaźników czynności nerek, których wartości różnią się nie więcej niż 10% od wartości wyjściowych.

Zaburzenia czynności w wątroby

Brak danych dotyczących stosowania pamidronianu disodu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie można określić zaleceń dotyczących stosowania pamidronianu disodu u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Podejrzenie lub stwierdzenie nadwrażliwości na pamidronian disodu lub inne bisfosfoniany.

Pamidronian disodu w postaci koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji jest zalecany tylko u pacjentów dorosłych, aż do czasu uzyskania dalszych danych dotyczących stosowania preparatu u dzieci.

Karmienie piersią jest przeciwwskazane (patrz także punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Pamidronianu disodu w postaci koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji nie należy podawać w postaci jednorazowego, szybkiego wstrzyknięcia (bolusa) z powodu ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji miejscowych i zakrzepowego zapalenia żył. Koncentrat należy rozcieńczyć przed podaniem i podawać w postaci rozcieńczonego roztworu w powolnej infuzji dożylniej (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”).

Preparat zawiera 1,85 milimola sodu w maksymalnej dawce (90 mg). Należy to uwzględnić u pacjentów stosujących dietę ubogosodową.

Pamidronianu disodu w postaci koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji nie należy podawać jednocześnie z innymi bisfosfonianami. W przypadku równoczesnego stosowania innych leków zmniejszających stężenie wapnia z pamidronianem sodu może dochodzić do znaczącej hipokalcemii.

Obserwowano wystąpienie drgawek u niektórych pacjentów z hiperkalcemią wywołaną nowotworem z powodu zaburzeń elektrolitowych związanych z hiperkalcemią i jej leczeniem.

Środki ostrożności

Należy kontrolować stężenia elektrolitów, wapnia i fosforanów w surowicy po rozpoczęciu leczenia pamidronianem disodu. U pacjentów z niedokrwistością, leukopenią lub trombocytopenią należy wykonywać regularne badania krwi.

Pacjenci po przebytych operacjach tarczycy mogą być szczególnie podatni na wystąpienie hipokalcemii spowodowanej względną niedoczynnością przytarczyc.

Pomimo że pamidronian jest wydalany w postaci niezmienionej przez nerki, nie wywoływał istotnie klinicznego zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych u pacjentów ze znacząco zwiększonymi stężeniami kreatyniny w osoczu (włączając pacjentów poddanych hemodializie i dializie otrzewnowej). Jednak dane dotyczące stosowania pamidronianu disodowego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 440 $\mu\text{mol/l}$ lub 5 mg/dl u pacjentów z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową; 180 $\mu\text{mol/l}$ lub 2 mg/dl u pacjentów ze szpiczakiem mnogim) są niewystarczające. Jeżeli w ocenie klinicznej potencjalna korzyść leczenia przewyższa ryzyko, u takich pacjentów pamidronian disodu należy stosować ostrożnie i monitorować czynność nerek.

Bilans płynów (ilość wydalanego moczu, codzienny pomiar masy ciała) powinien być starannie kontrolowany.

Nie można podać szczegółowych zaleceń dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby z powodu niewystarczających danych klinicznych.

Należy kontrolować standardowe wskaźniki laboratoryjne (stężenie kreatyniny w surowicy i azot mocznikowy [ang. BUN]) oraz okresowo objawy kliniczne czynności nerek, szczególnie u pacjentów otrzymujących długotrwale częste wlewy pamidronianu disodu oraz u pacjentów z współistniejącą chorobą nerek lub ze skłonnością do wystąpienia zaburzeń czynności nerek (np. pacjenci ze szpiczakiem mnogim i(lub) hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową). Jeżeli podczas leczenia pamidronianem wystąpi pogorszenie czynności nerek, należy odstawić infuzję. Pogorszenie czynności nerek (włącznie z niewydolnością nerek) obserwowano w wyniku długotrwałego leczenia pamidronianem disodu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Należy jednak zaznaczyć, że ze względu na rozwój choroby

podstawowej i(lub) jednoczesne występowanie powikłań, związek przyczynowy pomiędzy zastosowaniem pamidronianu disodowego a wystąpieniem tych zaburzeń jest niejasny.

Zasadnicze znaczenie w początkowym leczeniu hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową ma odpowiednie nawadnianie drogą dożylną w celu przywrócenia właściwej diurezy. Pacjenci powinni być prawidłowo nawodnieni przez cały okres leczenia, należy jednak unikać nadmiernego nawodnienia. U pacjentów z chorobami serca, zwłaszcza w podeszłym wieku, dodatkowe podanie roztworu soli fizjologicznej może przyspieszyć wystąpienie niewydolności serca (lewokomorowej lub zastoinowej). Gorączka (objawy grypopodobne) mogą również powodować rozwój niewydolności serca.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pamidronianu disodu u dzieci i młodzieży (< 18 lat) nie zostały ustalone (patrz punkt 4.2).

Martwica kości szczęki

Martwica kości szczęki (ang. ONJ) była opisywana u pacjentów z nowotworami, u których zastosowano schemat leczenia z bisfosfonianami. Wielu z tych pacjentów było również poddawanych chemioterapii i otrzymywało kortykosteroidy. Większość opisanych przypadków wiązała się z zabiegami dentystycznymi, takimi jak ekstrakcja zęba. U wielu pacjentów występowały objawy zakażenia miejscowego, włącznie z zapaleniem kości i szpiku.

Należy rozważyć przeprowadzenie oceny stomatologicznej i ewentualne leczenie profilaktyczne przed rozpoczęciem stosowania bisfosfonianów u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka (np. nowotwór złośliwy, chemioterapia, kortykosteroidy, nieodpowiednia higiena jamy ustnej).

U tych pacjentów, podczas leczenia, należy w miarę możliwości unikać inwazyjnych zabiegów dentystycznych. U pacjentów, u których rozwinęła się martwica kości szczęki podczas leczenia bisfosfonianami, zabiegi stomatologiczne mogą zaostrzać przebieg tego powikłania. U pacjentów, u których konieczne jest wykonanie zabiegów stomatologicznych, brak jest danych, z których wynika, że przerwanie leczenia bisfosfonianami, zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki. Ustalając plan postępowania dla każdego pacjenta, lekarz powinien kierować się oceną kliniczną w oparciu o indywidualny stosunek korzyści do ryzyka.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Pamidronian disodu był podawany równocześnie z najczęściej stosowanymi preparatami przeciwnowotworowymi (takimi jak: aminoglutetymid, cisplatyna, kortykosteroidy, cyklofosfamid, cytarabid, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, megestrol, melfalan, metotreksat, mitoksantron, paklitaksel, tamoksyfen, winblastyna i winkrystyna) bez istotnych interakcji.

Pamidronianu disodu nie należy stosować jednocześnie z innymi bisfosfonianami.

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

Ponieważ pamidronian wiąże się z tkanką kostną, teoretycznie może wpływać na wynik badania scyntygraficznego kości.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania pamidronianu disodu w skojarzeniu 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. Nie wiadomo, czy pamidronian przenika przez łożysko u kobiet. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane. Dlatego pamidronian disodu nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży, z wyjątkiem przypadków zagrażającej życiu hiperkalcemii, kiedy inne metody leczenia nie są dostępne.

Stosowanie w okresie karmienia piersią

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania pamidronianu disodu u kobiet karmiących piersią i nie wiadomo też, czy pamidronian i(lub) jego metabolity przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Badania u karmiących samic szczurów wykazały, że pamidronian przenika do mleka samic karmiących. Z tego względu karmienie piersią podczas leczenia pamidronianem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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

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

Pacjentów należy ostrzec, że w rzadkich przypadkach mogą wystąpić senność i(lub) zawroty głowy po podaniu pamidronianu disodu w postaci infuzji, w takich przypadkach pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów mechanicznych, obsługiwać potencjalnie niebezpiecznych urządzeń mechanicznych ani podejmować innych czynności, które mogą stwarzać zagrożenie ze względu na zmniejszoną koncentrację.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą objawy grypopodobne i niewielka gorączka (zwiększenie temperatury ciała o 1°C do 2°C, która może utrzymywać się przez 48 godzin). Gorączka zwykle przemija bez żadnego leczenia. Ostre reakcje „grypopodobne” występują zwykle, jedynie po pierwszej infuzji pamidronianu. Objawowa hipokalcemia występuje niezbyt często. Może wystąpić miejscowe zapalenie tkanek miękkich w miejscu podania infuzji, zwłaszcza po większych dawkach.

Ocena częstości występowania:

Bardzo często (> 1/10)

Często (> 1/100, < 1/10)

Niezbyt często (> 1/1000, < 1/100)

Rzadko (> 1/10 000, < 1/1000)

Bardzo rzadko (< 1/10 000, włącznie z pojedynczymi przypadkami)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często: Limfocytopenia Niezbyt często: Niedokrwistość, leukopenia Bardzo rzadko: Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często: Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk Quinckego (naczynioruchowy) Bardzo rzadko: Wstrząs anafilaktyczny, uaktywnienie zakażenia wirusem opryszczki i półpaśca

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często: Hipokalcemia, Hipofosfatemia Często: Hipomagnezemia Niezbyt często: Hiperkaliemia, hipokaliemia, hipernatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Często: Bóle głowy Niezbyt często: Hipokalcemia objawowa (parestezje, tężyczka), niepokój psychoruchowy, dezorientacja, zawroty głowy, bezsenność, senność, letarg Bardzo rzadko: Drgawki, omamy
Zaburzenia oka	Rzadko: Zapalenie błony naczyniowej (zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego), zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki, zapalenie spojówek Bardzo rzadko: Widzenie w żółtych barwach, zapalenie tkanek oczodołu
Zaburzenia serca / Zaburzenia naczyń	Niezbyt często: Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze Bardzo rzadko: Zaostrzenie chorób serca (niewydolność lewej komory/ zastoinowa niewydolność serca) z dusznością, obrzękiem płuc w wyniku nadmiernego nawodnienia
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Często: Nudności, wymioty Niezbyt często: Utrata apetytu, ból brzucha, biegunki, zaparcia, niestrawność Bardzo rzadko: Zapalenie błony śluzowej żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko: Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często: Wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: Przemijające bóle kości, bóle stawów, bóle mięśni, ból uogólniony Niezbyt często: Kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko: Pogorszenie czynności nerek u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i u pacjentów z istniejącą chorobą nerek. Ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych, w tym odmiana z zapadaniem się naczyń włosowatych, zespół nerczycowy, zaburzenia cewek nerkowych, zaburzenia kłębuszków nerkowych, cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek Bardzo rzadko: Krwimocz, ostra niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek. Zwiększone stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często: Gorączka i objawy grypopodobne, czasami z towarzyszącym złym samopoczuciem, dreszczami, zmęczeniem i zaczerwienieniem skóry Często: Reakcje w miejscu podania infuzji, takie jak ból, wysypka, obrzęk, stwardnienie, zapalenie żyły, zakrzepowe zapalenie żył

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

4.9 Przedawkowanie

Pacjenci, którzy otrzymali dawki większe od zalecanych, powinni być starannie obserwowani. Klinicznie istotną hipokalcemię z parestezjami, tężyczką i niedociśnieniem tętniczym można wyrównać, podając glukonian wapnia w infuzji. Nie należy spodziewać się wystąpienia ostrej hipokalcemii po podaniu pamidronianu, ponieważ stężenia wapnia w osoczu zmniejszają się

stopniowo przez kilka dni po leczeniu. Brak jest informacji dotyczących przedawkowania pamidronianu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, Bisfosfoniany

Kod ATC: M 05 BA 03

Pamidronian disodu, substancja czynna preparatu Pamidronat-ratiopharm[®], koncentrat do przygotowania roztworu do infuzji w stężeniu 3 mg/ml, jest silnym inhibitorem resorpcji tkanki kostnej przez osteoklasty. Wiąże się on silnie z kryształami hydroksyapatytu i hamuje tworzenie i rozpuszczanie tych kryształów *in vitro*. Hamowanie osteoklastycznej resorpcji kości *in vivo* może być spowodowane przynajmniej częściowo wiązaniem się preparatu z mineralnymi składnikami tkanki kostnej.

Pamidronian hamuje przedostawanie się prekursorów osteoklastów do kości. Jednak głównym mechanizmem działania *in vitro* i *in vivo* jest prawdopodobnie miejscowe i bezpośrednie działanie antyresorpcyjne bisfosfonianu związanego z tkanką kostną.

Badania doświadczalne wykazały, że pamidronian hamuje osteolizę wywołaną przez procesy nowotworowe, jeżeli został podany przed lub podczas inokulacji lub przeszczepienia komórek nowotworowych. Hamujące działanie pamidronianu disodu w hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową wyraża się zmianami biochemicznymi charakteryzującymi się zmniejszeniem stężenia wapnia i fosforanów w surowicy, z wtórnym zmniejszeniem wydalania wapnia, fosforanów i hydroksyproliny w moczu.

Hiperkalcemia może prowadzić do zmniejszenia objętości płynu pozakomórkowego i zmniejszenia współczynnika filtracji kłębuszkowej (ang. GFR). Wyrównanie hiperkalcemii poprawia wartość GFR i zmniejsza stężenie kreatyniny w surowicy u większości pacjentów.

Wykazano, że pamidronian disodu zapobiega lub opóźnia występowanie działań niepożądanych ze strony tkanki kostnej (hiperkalcemia, złamania, radioterapia, zabieg chirurgiczny z powodu powikłań kostnych, ucisk nerwów rdzeniowych) i zmniejsza bóle kostne, w badaniach klinicznych u pacjentów z rakiem sutka i klinicznie jawnymi przerzutami do kości oraz u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Charakterystyka ogólna:

Pamidronian wykazuje silne powinowactwo do tkanek uwapnionych, a całkowite wydalanie pamidronianu z organizmu nie jest obserwowane podczas badań doświadczalnych. Tkanki uwapnione uważa się, zatem za miejsce „oczywistej eliminacji”.

Wchłanianie:

Pamidronian disodu podawany jest w infuzji dożylniej. Dlatego z definicji wchłanianie jest całkowite po zakończeniu infuzji.

Dystrybucja:

Stężenia pamidronianu w osoczu zwiększają się szybko po rozpoczęciu infuzji i szybko zmniejszają się po jego zakończeniu. Okres półtrwania w osoczu wynosi około 0,8 godziny. Istotne stężenia w stanie stacjonarnym występują zatem podczas infuzji trwających dłużej niż około 2 do 3 godzin. Maksymalne stężenia pamidronianu w osoczu wynoszą około

10 nmol/ml i występują po podaniu dawki 60 mg w infuzji dożylniej w okresie 1 godziny. Klirens osoczowy wynosi około 180 ml/min.

Procent dawki zatrzymywanej w organizmie po każdorazowym podaniu pamidronianu disodu jest podobny u ludzi i zwierząt. Kumulacja pamidronianu w tkance kostnej nie jest więc ograniczona zdolnością wiązania i zależy wyłącznie od całkowitej dawki podanej podczas leczenia. Odsetek pamidronianu występującego w krążeniu w postaci związanej z białkami osocza jest stosunkowo niewielki (około 54%) i zwiększa się w przypadku hiperkalcemii.

Wydalanie:

Pamidronian prawdopodobnie nie jest metabolizowany w organizmie. Po infuzji dożylniej około 20% do 55% dawki występuje w moczu w okresie 72 godzin w postaci niezmienionej. Podczas badań doświadczalnych wykazano, że pozostała część dawki jest zatrzymywana w organizmie. Część dawki pozostająca w organizmie nie zależy od wielkości dawki (w zakresie od 15 mg do 180 mg) ani od szybkości infuzji (od 1,25 mg/godz. do 60 mg/godz.). Zaobserwowano, że wydalanie pamidronianu w moczu zachodzi w dwóch fazach z okresami półtrwania wynoszącymi odpowiednio około 1,6 godziny i 27 godzin. Klirens osoczowy wynosi około 180 ml/min. Klirens nerkowy wynosi około 54 ml/min i klirens nerkowy wykazuje tendencję do korelacji z klirensem kreatyniny.

Szczególne grupy pacjentów:

Klirens wątrobowy i metaboliczny pamidronianu jest nieistotny. Zaburzenia czynności wątroby nie powinny wpływać na farmakokinetykę pamidronianu disodowego. Pamidronian disodu wykazuje niewielką zdolność do interakcji z innymi lekami zarówno na poziomie metabolizmu, jak i na poziomie wiązania z białkami (patrz punkt 5.2 powyżej).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wykazano, że u ciężarnych samic szczura pamidronian przenika przez łożysko i gromadzi się w tkance kostnej płodu podobnie jak u zwierząt dorosłych. Wykazano, że pamidronian disodu podawany doustnie w dawce dobowej 60 mg/kg i większej (0,7 raza większej od zalecanej dawki maksymalnej w pojedynczej infuzji dożylniej u ludzi) wydłuża czas trwania ciąży i porodu u szczurów, prowadząc do zwiększenia umieralności potomstwa.

W badaniach, w których podawano dożylnie pamidronian disodu u ciężarnych samic szczura, nie stwierdzono działania teratogennego, chociaż duże dawki (12 mg/kg/dobę i 15 mg/kg/dobę) powodowały wystąpienie działania toksycznego u matek i wad rozwojowych u płodów (obrzęk płodowy i skrócenie kości), a dawki 6 mg/kg lub większe - zaburzenie kostnienia. Mniejsze dawki dożylnie pamidronianu disodowego (1 mg/kg/dobę do 6 mg/kg/dobę) powodowały zakłócenia prawidłowego przebiegu porodu u szczurów (zaburzenia okresu przedporodowego i toksyczne działanie na płód), które mogły być spowodowane występowaniem hiperkalcemii u matki.

Tylko małe dawki badano u ciężarnych samic królika ze względu na toksyczny wpływ na organizm matki, ale największa zastosowana dawka (1,5 mg/kg/dobę) powodowała zwiększenie częstości resorpcji i zaburzenie kostnienia. Nie stwierdzono jednak działania teratogennego.

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

Działanie rakotwórcze i mutagenne:

Brak jest badań na zwierzętach dotyczących długotrwałego działania toksycznego infuzji dożylnych.

W badaniu dotyczącym działania rakotwórczego u szczurów, którym podawano codziennie pamidronian drogą doustną przez 104 tygodnie, zaobserwowano u samców zależność podanej dawki do częstości występowania guzów chromochłonnych. Takie działanie obserwowano również u samic, ale nie było ono statystycznie znamienne. Po skorygowaniu dawki w celu uwzględnienia małej biodostępności postaci doustnej u szczurów, najmniejsza dawka dobowa powodująca występowanie guza chromochłonnego nadnerczy była taka sama, jak dawka stosowana w praktyce klinicznej u ludzi.

Pamidronian disodu podawany codziennie w postaci doustnej nie wykazywał działania rakotwórczego w 80- i 104-tygodniowym badaniu u myszy.

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 (w celu dostosowania pH)

Kwas solny (w celu dostosowania pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Pamidronian tworzy kompleksy z kationami dwuwartościowymi i nie powinien być dodawany do roztworów do podania dożylnego.

Roztwory pamidronianu disodu nie rozpuszczają się w lipofilnych roztworach odżywczych, np. olej sojowy.

Preparatu nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem tych, które wymieniono w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

Okres ważności po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy (50 mg/ml) lub 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml):

Udowodniono stabilność chemiczną i fizyczną przez 96 godzin w temperaturze 25°C.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej preparat powinien być wykorzystany natychmiast po sporządzeniu. Jeżeli nie zostanie on użyty bezpośrednio po przygotowaniu, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed kolejnym użyciem ponosi użytkownik, zwykle okres ten nie przekracza 24 godzin w temperaturze 2 °C do 8°C, chyba że rozcieńczanie przeprowadzono w warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwne fiołki szklane (Farmakopea Europejska, typ 1) o pojemności 5 ml/ 10 ml/ 20 ml/ 30 ml z korkiem z pochodnej bromobutyłowej kauczuku (Farmakopea Europejska, typ 1) i aluminiowym kapsłem zabezpieczającym.

Wielkość opakowań:

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

Nie wszystkie wielkości opakowań są wprowadzone do sprzedaży.

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

Przed podaniem należy rozcieńczyć 5% roztworem glukozy (50 mg/ml) lub 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml).

Stężenie pamidronianu disodu w roztworze do infuzji nie powinno przekraczać 90 mg/250 ml. Preparat Pamidronat-ratiopharm® w postaci koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji w dawce 3 mg/ml przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przed użyciem należy sprawdzić wygląd roztworu do infuzji dożylniej. Można używać wyłącznie roztworów klarownych, bez widocznych cząstek.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
DE- 89079
Ulm, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

.....12085.....

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

.....10.02.2006 - 09.02.2011.....

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

.....

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
Wyrobow Medycznych i Produktów Biobójczych
ZATWIERDZA

dn.10.02.....2006r.