

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PAMIFOS-30, 30 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
PAMIFOS-60, 60 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
PAMIFOS-90, 90 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka produktu Pamifos-30 zawiera 30 mg disodu pamidronianu (*Dinatrii pamidronas*) w postaci disodu pamidronianu pięciowodnego.

Jedna fiolka produktu Pamifos-60 zawiera 60 mg disodu pamidronianu (*Dinatrii pamidronas*) w postaci disodu pamidronianu pięciowodnego.

Jedna fiolka produktu Pamifos-90 zawiera 90 mg disodu pamidronianu (*Dinatrii pamidronas*) w postaci disodu pamidronianu pięciowodnego.

Jedna ampułka z rozpuszczalnikiem zawiera 10 ml wody do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik 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

Produktu leczniczego Pamifos nie należy podawać w postaci jednorazowego, szybkiego wstrzyknięcia (patrz punkt 4.4). Proszek disodu pamidronian w fiolce należy rozpuścić w jałowej wodzie do wstrzykiwań a następnie tak przygotowany roztwór rozcieńczyć płynem infuzyjnym niezawierającym jonów wapnia (np. 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu).

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

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

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

Pacjent leczony produktem Pamifos powinien otrzymać ulotkę dla pacjenta i kartę ostrzeżeń dla pacjenta.

Hiperkalcemia w przebiegu chorób nowotworowych

Pacjentów należy odpowiednio nawodnić za pomocą roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9% w/w) przed i podczas podawania produktu leczniczego Pamifos.

Całkowita dawka, którą należy podać w czasie jednej kuracji, zależy od początkowego stężenia wapnia w surowicy krwi pacjenta. Podane poniżej zasady dawkowania pochodzą z danych klinicznych i odnoszą się do wartości nieskorygowanego stężenia wapnia w surowicy. Jednak u prawidłowo nawodnionych pacjentów, dawki w podanych niżej przedziałach odnoszą się również do stężenia wapnia związanego z białkami lub albuminami.

Stężenie wapnia w surowicy przed leczeniem		Zalecana dawka całkowita pamidronianu (mg)
(mmol/l)	(mg/100 ml)	
< 3,0	< 12,0	15-30
3,0-3,5	12,0-14,0	30-60
3,5-4,0	14,0-16,0	60-90
> 4,0	> 16	90

Całkowitą dawkę produktu leczniczego Pamifos można podać zarówno w jednej infuzji, jak i w kilku wlewach w ciągu 2 do 4 kolejnych dni. Maksymalna dawka produktu na pełną kurację wynosi 90 mg. Dotyczy to zarówno pierwszego kursu leczenia jak i następnych kursów podawania produktu.

Istotne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy krwi występuje zazwyczaj w ciągu 24 do 48 godzin po podaniu pamidronianu. Natomiast normalizacja stężenia wapnia występuje zazwyczaj w ciągu 3 do 7 dni od podania produktu. Jeżeli nie osiągnięte się normalizacji stężenia wapnia w krwi w tym czasie, można podać kolejne dawki.

Okres trwania odpowiedzi na leczenie może różnić się u poszczególnych pacjentów, a leczenie można powtarzać w każdym przypadku nawrotu hiperkalcemii. Z doświadczeń klinicznych wynika, że pamidronian może stać się mniej skuteczny w miarę zwiększania się liczby stosowanych kursów leczniczych.

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

Zalecana dawka disodu pamidronian w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości z przewagą procesów litycznych oraz szpiczaka mnogiego wynosi 90 mg w pojedynczej infuzji podawanej co 4 tygodnie.

U pacjentów z przerzutami do kości, poddawanych chemioterapii w odstępach 3-tygodniowych, Pamifos-90 można również stosować co 3 tygodnie.

Choroba Pageta kości

Zalecany cykl leczenia obejmuje podanie całkowitej dawki 180 - 210 mg podawanej w dawkach podzielonych wynoszących 30 mg co tydzień przez 6 kolejnych tygodni albo 60 mg co drugi tydzień przez 6 tygodni. Zgromadzone doświadczenia wskazują, że wszelkie łagodne i przejściowe działania niepożądane (patrz punkt 4.8) występują na ogół po podaniu pierwszej dawki. Z tego powodu, w przypadku podawania dawek podzielonych wynoszących 60 mg, zaleca się rozpoczynanie leczenia od dawki początkowej wynoszącej 30 mg, a następnie podawanie 60 mg co drugi tydzień (tzn. dawka całkowita 210 mg). Każdą dawkę wynoszącą 30 mg lub 60 mg należy rozcieńczyć w odpowiednio 125 ml lub 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9% w/v), a szybkość infuzji nie powinna przekraczać 60 mg/godz. (1 mg/min). Ten schemat lub schemat obejmujący podawanie większych dawek, w zależności od stopnia ciężkości choroby, do maksymalnej dawki całkowitej wynoszącej 360 mg (w dawkach podzielonych 60 mg) można powtarzać co 6 miesięcy aż do uzyskania remisji choroby lub wystąpienia nawrotu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Produktu leczniczego Pamifos nie należy podawać 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. Ze względu na

ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek brak jest zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4 oraz punkt 5.2).

Podobnie jak w przypadku dożylnych postaci innych bisfosfonianów, zaleca się monitorowanie czynności nerek, np. kontrolę stężenia kreatyniny w surowicy krwi przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego. U pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości lub szpiczakiem mnogim, otrzymujących Pamifos, u których wykazano pogorszenie czynności nerek, leczenie tym produktem należy przerwać do czasu powrotu czynności nerek, aż wartość stężenia kreatyniny w surowicy nie będzie przekraczała 10% wartości wyjściowej. To zalecenie jest oparte na badaniach klinicznych, w których zaburzenie czynności nerek definiowano jako:

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Chociaż pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby wykazują wyższą średnią wartość AUC i C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby, nie uważa się tego za znaczące klinicznie. Ponieważ pamidronian podlega gwałtownej eliminacji z osocza niemal całkowicie do kości i ponieważ podawany jest w odstępach miesięcznych w leczeniu długotrwałym, nie oczekuje się kumulacji substancji czynnej. Z tego powodu w przypadku pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania u pacjentów z umiarkowanym do średniego zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4). W tej populacji pacjentów pamidronian należy stosować ostrożnie.

Dzieci i młodzież

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego Pamifos u dzieci. Z tego powodu zaleca się stosowanie produktu leczniczego Pamifos wyłącznie u pacjentów dorosłych, do czasu uzyskania dalszych doświadczeń.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

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

Przed podaniem produktu leczniczego Pamifos, pacjentów należy odpowiednio nawodnić. Jest to szczególnie ważne u pacjentów otrzymujących leki moczopędne.

Po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego Pamifos 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 zaburzoną czynnością serca, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, dodatkowa podaż soli może spowodować niewydolność serca (niewydolność lewokomorową lub zastoinową)

niewydolność serca). Przyczyną pogorszenia stanu tych pacjentów może być również gorączka (objawy grypopodobne).

U niektórych pacjentów z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową podanie produktu leczniczego wywoływało drgawki spowodowane zmianami elektrolitowymi związanymi z tą chorobą i jej skutecznym leczeniem.

Pacjenci z niedokrwistością, leukopenią lub małopłytkowością powinni być poddawani regularnej ocenie hematologicznej.

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.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

Bisfosfoniany, w tym pamidronian, mogą wywoływać toksyczne działanie uszkodzające nerki, przebiegające jako pogorszenie czynności nerek z potencjalną niewydolnością. Przypadki pogorszenia czynności nerek, łącznie z niewydolnością nerek oraz dializami obserwowano u pacjentów po podaniu dawki początkowej lub pojedynczej dawki pamidronianu. Opisano także przypadki pogorszenia czynności nerek (w tym niewydolność nerek) w następstwie długotrwałego leczenia pamidronianem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

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

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

U pacjentów otrzymujących często i długotrwanie infuzje produktu Pamifos, a szczególnie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (np. pacjenci ze szpiczakiem mnogim i (lub) hiperkalcemią w przebiegu chorób nowotworowych) należy przed podaniem każdej dawki wykonać badania laboratoryjne i kliniczne wskaźników czynności nerek.

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

Produktu leczniczego Pamifos nie należy podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), z wyjątkiem przypadków zagrażającej życiu hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową, w których korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (punkt 4.2). Ze względu na ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie można zalecać dawki, która powinna być stosowana u tych pacjentów (patrz punkt 4.2 oraz punkt 5.2). Pamidronianu nie należy podawać jednocześnie z innymi bisfosfonianami, ponieważ nie badano skutków takiego leczenia.

Dostępne są bardzo nieliczne doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania disodu pamidronianu u pacjentów poddawanych hemodializom.

Niewydolność wątroby

Ponieważ brak jest dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, nie można podać zaleceń dotyczących tej grupy pacjentów (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

Uzupełnienie niedoborów wapnia i witaminy D

W przypadku braku hiperkalcemii, pacjentom z przerzutami do kości lub szpiczakiem mnogim z ryzykiem niedoborów wapnia lub witaminy D (np. z powodu zaburzeń wchłaniania lub braku ekspozycji na światło słoneczne), jak również pacjentom z chorobą Pageta kości, należy dodatkowo podawać doustnie wapń i witaminę D, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipokalcemii.

Martwica kości szczęki

W badaniach klinicznych oraz podczas obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów przyjmujących pamidronian niezbyt często notowano martwicę kości szczęki (ONJ).

Rozpoczęcie lub nowy kurs leczenia należy opóźnić u pacjentów, u których występują niewyleczone otwarte uszkodzenia tkanek miękkich w ustach, z wyjątkiem nagłych przypadków medycznych.

Zaleca się badanie uzębienia z odpowiednim zapobiegawczym leczeniem stomatologicznym oraz indywidualną ocenę korzyści i ryzyka przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka.

Podczas oceny ryzyka wystąpienia ONJ u danego pacjenta należy uwzględnić następujące czynniki ryzyka:

- siła działania bisfosfonianu (większe ryzyko w przypadku substancji silnie działających), droga podania (większe ryzyko po podaniu pozajelitowym) oraz łączna dawka bisfosfonianu;
- rak, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, koagulopatie, zakażenia), palenie tytoniu;
- jednoczesne terapie: chemioterapia, stosowanie inhibitorów angiogenezy (patrz punkt 4.5), radioterapia głowy i szyi, stosowanie kortykosteroidów;
- leczenie stomatologiczne w wywiadzie, niski poziom higieny jamy ustnej, choroby przyzębia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne (np. ekstrakcja zębów) oraz źle dopasowane protezy.

Każdego pacjenta należy zachęcać do utrzymywania higieny jamy ustnej, poddawania się regularnym przeglądom stomatologicznym oraz natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów związanych z jamą ustną, np. ruchomość zębów, ból, opuchlizna lub niegojenie się ran, lub obecność wydzieliny w trakcie leczenia produktem Pamifos. W czasie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne można przeprowadzać jedynie po starannym rozważeniu i należy unikać przeprowadzania zabiegów blisko miejsca podawania pamidronianu.

U pacjentów, u których wystąpi martwica kości szczęki w czasie leczenia bisfosfonianami, stomatologiczne zabiegi chirurgiczne mogą pogorszyć stan pacjenta.

Brak danych wskazujących, czy przerwanie podawania bisfosfonianów pacjentowi, u którego konieczne jest zastosowanie jakiegoś zabiegu stomatologicznego, zmniejsza zagrożenie martwicą kości szczęki.

Plan leczenia pacjentów, u których wystąpi ONJ, należy opracować przy bliskiej współpracy z lekarzem prowadzącym oraz stomatologiem lub chirurgiem szczękowym z doświadczeniem obejmującym ONJ.

Jeżeli to możliwe, należy rozważyć przerwanie leczenia pamidronianem do momentu ustąpienia schorzenia i eliminacji współistniejących czynników ryzyka.

Ból mięśniowo-kostny

Doświadczenie po wprowadzeniu pamidronianu do obrotu wykazuje na występowanie u pacjentów leczonych bisfosfonianami ciężkiego i sporadycznie powodującego niesprawność bólu kości, stawów i (lub) mięśni. Pamidronian disodu do podawania w postaci infuzji należy do tej grupy leków. Czas pojawienia się objawów może być różny: od jednego dnia do kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia, przy czym w większości przypadków objawy występowały w ciągu kilku dni. U większości pacjentów objawy te zmniejszają się po zakończeniu leczenia. Część pacjentów miała nawroty objawów po powtórnym rozpoczęciu leczenia tym samym lekiem lub innym bisfosfonianem.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często widoczne są cechy złamań z przeciężenia na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej. 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 pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zaleca się ostrożność podczas podawania pamidronianu z produktami leczniczymi zapobiegającymi angiogenezie, gdyż zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ONJ u pacjentów leczonych jednocześnie tymi produktami leczniczymi.

Nie obserwowano interakcji pomiędzy pamidronianem a lekami powszechnie stosowanymi w terapii nowotworów.

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

Należy zachować ostrożność podczas podawania pamidronianu z innymi lekami potencjalnie nefrotoksycznymi.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim ryzyko zaburzenia czynności nerek może się zwiększyć, jeśli pamidronian podaje się jednocześnie z talidomidem.

Pamidronian wiąże się z tkanką kostną, więc teoretycznie może zakłócać badanie scyntygraficzne kości.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Brak dostępnych danych.

Kobiety potencjalnie zdolne do posiadania potomstwa

Kobiety potencjalnie zdolne do posiadania potomstwa muszą podczas leczenia stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji.

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania pamidronianu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały jednoznacznych dowodów na działanie teratogenne. Pamidronian może stwarzać ryzyko dla płodu lub noworodka poprzez swoje działanie farmakologiczne na homeostazę wapniową. Pamidronian podawany podczas całego okresu ciąży u zwierząt może zaburzać mineralizację kości, zwłaszcza kości długich, powodując dystorsję (patrz punkt 5.3).

Nie jest znane potencjalne ryzyko dla ludzi. Z tego względu, pamidronianu nie należy stosować u kobiet podczas ciąży, z wyjątkiem przypadków zagrażającej życiu hiperkalcemii.

Karmienie piersią

Nie ma odpowiednich danych dotyczących przenikania pamidronianu do mleka ludzkiego. Bardzo ograniczone doświadczenie wskazuje, że stężenie pamidronianu w mleku ludzkim jest niższe od granicy wykrywania. Ponadto dostępność po podaniu doustnym jest słaba, dlatego mało prawdopodobne jest wchłanianie całej dawki pamidronianu przez niemowlę karmione piersią. Jednak ze względu na niezwykle ograniczone doświadczenie i potencjalnie znaczący wpływ pamidronianu na mineralizację kości nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów należy uprzedzić, że po infuzjach produktu leczniczego Pamifos mogą występować objawy senności i (lub) zawroty głowy. W takich przypadkach pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać niebezpiecznych urządzeń mechanicznych lub wykonywać innych czynności, które mogą okazać się niebezpieczne z powodu obniżonej koncentracji.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane mają zazwyczaj charakter łagodny i przemijający. Bardzo często występujące działania niepożądane to bezobjawowa hipokalcemia i gorączka (zwiększenie temperatury ciała o 1°C do 2°C), które zazwyczaj występują w ciągu pierwszych 48 godzin od infuzji. Gorączka najczęściej przemija samoistnie i nie powoduje konieczności leczenia.

Skala częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu pamidronianu do obrotu zgłaszano niżej opisane działania niepożądane. Ze względu na fakt, że zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu dotyczą populacji o nieznanym rozmiarze i podlegają czynnikom zakłócającym, nie można w sposób wiarygodny oszacować ich częstości (którą z tego powodu zaklasyfikowano jako nieznaną) ani ustalić związku przyczynowego z ekspozycją na lek.

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, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego Niezbyt często	Reakcje alergiczne, w tym reakcje rzekomoanafilaktyczne, skurcz oskrzeli/duszność, obrzęk Quinckego (naczynioruchowy)
Bardzo rzadko	Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często	Hipokalcemia, hipofosfatemia
Często	Hipokaliemia, hipomagnezemia
Bardzo rzadko	Hiperkaliemia, hipernatremia
Zaburzenia układu nerwowego Często	Objawowa hipokalcemia (parestezja, 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 (zapalenia tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego)
Bardzo rzadko	Zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki, widzenie w żółtej barwie
Częstość nieznana	Zapalenie gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika Bardzo rzadko	Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów)
Zaburzenia serca Często	Migotanie przedsionków
Bardzo rzadko	Lewokomorowa niewydolność krążenia (duszność, obrzęk płuc), zastoinowa niewydolność serca (obrzęki) w związku z przeciążeniem płynami
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Bardzo rzadko:	Zespół ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia naczyniowe Często	Nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
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
Częstość nieznana	Ciężki i sporadycznie powodujący niesprawność ból kości, stawów i (lub) mięśni, martwica kości szczęki, nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek
Rzadko	Ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych łącznie z niewydolnością, zespół nerczycowy

Bardzo rzadko	Pogorszenie istniejących chorób nerek, krwimocz, zaburzenia czynności kanalików nerkowych
Częstość nieznana	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, nefropatia kłębuszkowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często	Gorączka i objawy grypopodobne, czasami ze złym samopoczuciem, dreszczami, uczuciem zmęczenia i uderzeniami gorąca
Często	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, obrzmienie, stwardnienie, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył)
Badania diagnostyczne Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi
Niezbędnie często	Nieprawidłowe wyniki wskaźników badań czynnościowych wątroby, zwiększone stężenie mocznika we krwi

Opis wybranych reakcji niepożądanych (oznaczenia klas)

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%). We wcześniejszym badaniu klinicznym obejmującym pacjentki z osteoporozą po menopauzie, u pacjentek leczonych kwasem zoledronowym (5 mg) zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia poważnego działania niepożądanego - migotania przedsionków, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (1,3 % w porównaniu do 0,6 %). Pojedyncze przypadki zwiększonej częstości występowania migotania przedsionków zgłaszano również w kilku badaniach z innymi bisfosfonianami. Mechanizm zwiększonej częstości występowania migotania przedsionków w takich przypadkach jest nieznany.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Zgłaszano przypadki nietypowego złamania podkrętarzowego i trzonu kości udowej przy przyjmowaniu bisfosfonianów (działanie niepożądane leków należących do tej klasy), w tym pamidronianu.

Martwica kości szczęki

Donoszono o przypadkach martwicy kości szczęki (żuchwy) głównie u pacjentów z rakiem, leczonych produktami leczniczymi blokującymi resorpcję kości, takimi jak pamidronian (patrz punkt 4.4). Wielu z tych pacjentów poddawano również chemioterapii oraz leczeniu kortykosteroidami oraz występowały u nich objawy miejscowego zakażenia, w tym zapalenie szpiku. Większość tych doniesień dotyczy pacjentów z rakiem, u których przeprowadzono ekstrakcję zęba lub zastosowano inne chirurgiczne zabiegi stomatologiczne.

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, że nie potwierdzono związku przyczynowego, nie należy stosować zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej, ponieważ proces gojenia ran może być wydłużony (patrz punkt 4.4). Dane wskazują na większą częstość zgłoszeń martwicy kości szczęki przy niektórych rodzajach guza (zaawansowany rak sutka, szpiczak mnogi).

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

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory resorpcji kości, kod ATC: M05B A 03.

Pamidronian sodu jest silnym inhibitorem osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej. *In vitro* wiąże się silnie z kryształami hydroksyapatytu i hamuje zarówno ich formowanie jak i rozpuszczanie. Hamowanie osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej *in vivo* może przynajmniej częściowo zależeć od wiązania pamidronianu z mineralnymi składnikami tkanki kostnej.

Pamidronian hamuje dostęp prekursorów osteoklastów do kości i zapobiega ich przekształceniu się w dojrzałe osteoklasty. Jednak główny mechanizm działania *in vitro* i *in vivo* zależy od miejscowego i bezpośredniego hamowania resorpcji przez bisfosfonian związany z tkanką kostną.

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

Hamujący wpływ pamidronianu na hiperkalcemię w przebiegu chorób nowotworowych jest uwidoczony w zmianach biochemicznych, polegających na zmniejszeniu stężenia wapnia i fosforanów w surowicy krwi oraz wtórnie na zmniejszeniu wydalania wapnia, fosforanów i hydroksyproliny w moczu.

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

Badania kliniczne przeprowadzone u pacjentów z nowotworem piersi i przerzutami nowotworowymi do kości z przewagą procesów litycznych oraz u pacjentów ze szpiczakiem mnogim wykazały, że pamidronian zapobiega powikłaniom dotyczącym układu kostnego (hiperkalcemia, złamania, radioterapia, zabiegi chirurgiczne dotyczące kości, ucisk na rdzeń kręgowy), zmniejsza nasilenie bólu kości.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane ogólne

Pamidronian wykazuje silne powinowactwo do tkanek uwapnionych, dlatego w czasie badań eksperymentalnych nie był całkowicie eliminowany z organizmu. W związku z tym uważa się, że uwapnione tkanki są miejscem „uwiecznienia eliminacji”.

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Stężenie pamidronianu w osoczu szybko zwiększa się po rozpoczęciu infuzji i gwałtownie zmniejsza się po jej zakończeniu. Okres półtrwania produktu leczniczego w osoczu wynosi ok. 0,8 godziny. Dlatego stężenie produktu leczniczego w stanie stacjonarnym jest osiągane podczas infuzji trwającej dłużej niż około 2 do 3 godzin. Maksymalne stężenie pamidronianu w osoczu - 10 nmol/ml występuje po podaniu infuzji 60 mg pamidronianu w ciągu 1 godziny.

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

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

Wydalenie

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

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

Wydalenie pamidronianu w moczu przebiega dwustopniowo; okresy połowicznej eliminacji wynoszą odpowiednio około 1,6 i 27 godzin. Całkowity klirens osoczowy wynosi około 180 ml/min a klirens nerkowy około 54 ml/min, przy czym istnieje korelacja klirensu nerkowego pamidronianu z klirensem kreatyniny.

Dane dotyczące pacjentów

Klirens wątrobowy i pozanerkowy pamidronianu nie ma istotnego znaczenia. Pamidronian wykazuje niewielką zdolność do interakcji z innymi lekami, zarówno na poziomie metabolicznym, jak i na poziomie wiązania z białkami (patrz wyżej).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka pamidronianu była badana u mężczyzn z nowotworami związanymi z ryzykiem wystąpienia przerzutów do kości z prawidłową (n=6) lub zaburzoną w stopniu łagodnym do umiarkowanego czynnością wątroby (n=9). Każdy z pacjentów otrzymywał jednorazowo 90 mg pamidronianu w postaci 4-godzinnej infuzji. Chociaż stwierdzono statystycznie istotną różnicę w farmakokinetyce między pacjentami o prawidłowej i zaburzonej czynności wątroby, różnica ta nie została uznana za istotną klinicznie. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby stwierdzono zwiększenie wartości AUC o 39,7% i C_{max} o 28,6%. Średni współczynnik oparty na parametrze transformowanym logarymicznie u pacjentów z zaburzoną i prawidłową czynnością wątroby wynosił 1,38 (90% CI 1,12–1,70, p=0,02) dla AUC i 1,23 (90% CI 0,89–1,70, p=0,27) dla C_{max} . Mimo to pamidronian był w dalszym ciągu szybko eliminowany z osocza. Nie wykrywano obecności pamidronianu we krwi w ciągu 12 do 36 godzin od podania produktu leczniczego. Pamifos podaje się raz w miesiącu, dlatego nie należy oczekiwać kumulacji w organizmie. Nie zaleca się zmian

w dawkowaniu u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u pacjentów z chorobą nowotworową nie wykazały różnic w wartościach AUC pamidronianu między pacjentami z prawidłową czynnością nerek a pacjentami z łagodnymi do średnich zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), wartość AUC pamidronianu była około 3 razy większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny > 90 ml/min). Ze względu na ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek nie można określić zalecanej dawki, która powinna być stosowana u tych pacjentów (punkt 4.2 oraz 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania przeprowadzone na szczurach i królikach wykazały, że pamidronian działał toksycznie na samicę oraz zarodek/płód, gdy lek podawano w dawkach od 0,6 do 8,3 razy większych od największej dawki dla ludzi zalecanej w jednorazowej infuzji. Skutki te obejmowały przedłużenie okresu porodu prowadzące do dystocji i skrócenia kości długich płodu. Badania na zwierzętach wykazały, że pamidronian wnika w kości płodu w stopniu wyższym niż w kości matki.

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

Genotoksyczność i rakotwórczość

Produkt leczniczy nie wykazuje działania mutagennego ani rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wykaz substancji pomocniczych:

Fiolki z proszkiem: powidon 17, kwas fosforowy rozcieńczony (10%)

Ampułki z rozpuszczalnikiem: woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Disodu pamidronian reaguje z kationami dwuwartościowymi i nie wolno go dodawać do płynów infuzyjnych zawierających jony wapnia, takich jak roztwór Ringera.

W celu uniknięcia możliwych niezgodności farmaceutycznych, przygotowany roztwór produktu leczniczego Pamifos należy rozcieńczać 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

(roztwór po odtworzeniu – w temperaturze od 2°C do 8°C przez 24 godziny)

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

Całkowity okres przygotowania roztworu, jego rozcieńczania, przechowywania w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C i podawania, nie może przekraczać 24 godzin.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z proszkiem z bezbarwnego szkła 20H (szkło typu I wg. Ph.Eur.) zamknięte bromobutylovym kauczukowym korkiem w kolorze szarym i kapsłem aluminium/plastik typu „flip-off” w kolorze czerwonym (Pamifos-30), ciemnozielonym (Pamifos-60) lub białym (Pamifos-90) oraz ampułki szklane z rozpuszczalnikiem, w tekturowym pudełku.

Dostępne opakowanie:

Pamifos-30: 2 fiolki z proszkiem (30 mg) + 2 ampułki szklane zawierające po 10 ml wody do wstrzykiwań.

Pamifos-60: 1 fiolka z proszkiem (60 mg) + 1 ampłka szklana zawierająca 10 ml wody do wstrzykiwań.

Pamifos-90: 1 fiolka z proszkiem (90 mg) + 1 ampłka szklana zawierająca 10 ml wody do wstrzykiwań.

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

Proszek w fiolkach należy najpierw rozpuścić w jałowej wodzie do wstrzykiwań. Jałowa woda do wstrzykiwań znajduje się w ampułkach dołączonych do opakowania produktu leczniczego. Wartość pH sporządzonego roztworu wynosi 6,0 do 7,4. Przed podaniem produktu we wlewie dożylnym, sporządzony roztwór należy dalej rozcieńczyć płynem infuzyjnym niezawierającym jonów wapnia, tj. 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy. Należy zwrócić uwagę, aby proszek został dokładnie rozpuszczony, zanim sporządzony roztwór będzie kolejno rozcieńczany.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
tel.: (+4822) 679 51 35
fax: (+4822) 678 92 87
e-mail: vipharm@vipharm.com.pl

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pamifos-30: 9378
Pamifos-60: 9379
Pamifos-90: 9380

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

17.05.2002/ 07.03.2007/ 13.12.2007/ 15.03.2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

23.08.2017