

W. Wal
SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pamisol 3 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Pamisol 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Pamisol 9 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Pamisol 3 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: każda fiolka 5 ml i 10 ml zawiera odpowiednio 15 mg lub 30 mg pamidronianu disodu (*Pamidronatum dinatrium*).

Pamisol 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: każda fiolka o objętości 10 ml zawiera 60 mg pamidronianu disodu (*Pamidronatum dinatrium*).

Pamisol 9 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: każda fiolka o objętości 10 ml zawiera 90 mg pamidronianu disodu (*Pamidronatum dinatrium*).

Substancje pomocnicze: sodu wodorotlenek

Pełna lista substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (sterylny koncentrat).

Przejrzysty, bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie hiperkalcemii w przebiegu chorób nowotworowych.

Zapobieganie zdarzeniom związanym z układem kostnym (takim jak złamania patologiczne, kompresyjne złamanie kręgosłupa, radioterapia kości lub operacje kostne, hiperkalcemia) u pacjentów z nowotworem piersi z przerzutami do kości lub ze szpiczakiem mnogim z uszkodzeniem kości, jako leczenie uzupełniające do leczenia przeciwnowotworowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony do podawania dożylnego tylko pod postacią infuzji.

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

Pamidronianu disodu nie należy nigdy podawać w postaci jednorazowego, szybkiego wstrzyknięcia (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Roztwór należy rozcieńczyć przed użyciem (patrz poniżej), a następnie podać w powolnej infuzji.

Aby uzyskać informacje na temat zgodności z roztworem do infuzji, patrz punkt 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu.

Szybkość wlewu nie powinna być nigdy większa niż 60 mg/godzinę (1 mg/min), a stężenie pamidronianu disodu w płynie infuzyjnym nie większe niż 90 mg/250 ml. U pacjentów ze zdiagnozowanymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności nerek (np. z hiperkalcemią w przebiegu chorób nowotworowych lub szpiczakiem mnogim) zaleca się, że szybkość infuzji nie powinna przekraczać 20 mg/godzinę (patrz także „Niewydolność nerek”). Aby zmniejszyć reakcje miejscowe po stronie infuzji, należy ostrożnie umieścić kaniulę we względnie dużej żyłę. Pojedynczą dawkę 90 mg należy podawać w 250 ml płynu infuzyjnego, w infuzji trwającej 2 godziny. Jednakże, u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i u pacjentów z hiperkalcemią w przebiegu chorób nowotworowych, nie zaleca się stosowania dawki większej niż 90 mg w 500 ml płynu infuzyjnego, w infuzji trwającej ponad 4 godziny.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego u dzieci.

Hiperkalcemia w przebiegu chorób nowotworowych:

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia lub w trakcie podawania produktu leczniczego nawodnić pacjentów podając 0,9% roztwór chlorku sodu.

Całkowita dawka pamidronianu disodu, którą należy podać w trakcie jednej kuracji zależy od początkowego stężenia wapnia w surowicy krwi pacjenta. Zasady dawkowania podane poniżej pochodzą z danych klinicznych i odnoszą się do wartości nie skorygowanego stężenia wapnia. Jednakże, u prawidłowo nawodnionych pacjentów dawki w podanych przedziałach odnoszą się również do stężenia wapnia związanego z białkami lub albuminami.

Stężenie wapnia w surowicy przed leczeniem		Zalecana dawka całkowita
(mmol/litre)	(mg %)	(mg)
do 3,0	do 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	> 16,0	90

Całkowita dawka pamidronianu sodu może być podana zarówno w pojedynczej infuzji, jak również w kilku infuzjach w ciągu 2 do 4 kolejnych dni. Maksymalna dawka produktu leczniczego na pełną

kurację wynosi 90 mg dla początkowego etapu leczenia jak i następnych etapów podawania produktu leczniczego.

Istotne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy występuje zazwyczaj w ciągu 24 do 48 godzin po podaniu pamidronianu disodu, a normalizacja stężenia wapnia występuje zazwyczaj w ciągu 3 do 7 dni. Jeżeli nie osiągnie się normalizacji stężenia wapnia we krwi w tym czasie, można podać kolejne dawki produktu leczniczego. Okres trwania odpowiedzi na leczenie może różnić się u poszczególnych pacjentów, a leczenie może być powtórzone w każdym przypadku nawrotu hiperkalcemii.

Z doświadczeń klinicznych wynika, że pamidronian disodu może być mniej skuteczny w miarę zwiększania się liczby stosowanych terapii.

Szpiczak mnogi III stopnia

Zalecana dawka wynosi 90 mg co 4 tygodnie.

Przerzuty osteolityczne w przebiegu nowotworu piersi

Zalecana dawka wynosi 90 mg co 4 tygodnie. Dawkę produktu leczniczego można podawać co 3 tygodnie, zgodnie z planowanym podaniem chemioterapii.

Zaburzenia czynności nerek

Badania farmakokinetyczne wykazały, że nie dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z jakimkolwiek stopniem zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne). Jednakże, doświadczenie w leczeniu pamidronianem disodu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy: > 440 μ moli/litr, lub 5 mg/dl u pacjentów z hiperkalcemią w przebiegu chorób nowotworowych; 180 μ moli/litr lub 2 mg/dl u pacjentów ze szpiczakiem mnogim) jest ograniczone (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Zanim nie uzyska się dalszych doświadczeń zaleca się, aby maksymalna szybkość infuzji u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wynosiła 20 mg/godzinę.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na pamidronian lub inne bisfosfoniany, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Karmienie piersią jest przeciwwskazane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Pamidronianu nie należy nigdy podawać w postaci jednorazowego szybkiego wstrzyknięcia, gdyż mogą wystąpić ciężkie reakcje miejscowe i zakrzepowe zapalenie żył. Zawsze należy rozcieńczyć produkt leczniczy i podawać w powolnej infuzji dożylniej (patrz punkt 4.2 Dawkowanie

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

i sposób podawania).

Nie należy podawać pamidronianu w połączeniu z innymi bisfosfonianami. Jeśli w połączeniu z pamidronianem stosuje się inne leki zmniejszające stężenie wapnia, może wystąpić znaczna hipokalcemia.

Pamidronian powinien być podawany pod ścisłym nadzorem lekarza i z możliwością monitorowania działania klinicznego i biochemicznego.

Środki ostrożności

Pamidronian może powodować podrażnienie oczu.

Pacjenci po przebytej operacji tarczycy mogą być szczególnie podatni na rozwój hipokalcemii spowodowanej względną niedoczynnością przytarczyc.

Chociaż pamidronian jest wydalany w postaci niezmienionej przez nerki, produkt leczniczy stosowano bez widocznego zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych u pacjentów ze znacznie zwiększonym stężeniem kreatyniny w osoczu (łącznie z pacjentami, u których prowadzono terapię nerkozastępczą zarówno hemodializą, jak i dializą otrzewnową). Jednakże, doświadczenie w leczeniu pamidronianem disodu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy: > 440 $\mu\text{moli/litr}$, lub 5 mg/dl u pacjentów z hiperkalcemią w przebiegu chorób nowotworowych; 180 $\mu\text{moli/litr}$ lub 2 mg/dl u pacjentów ze szpiczakiem mnogim) jest ograniczone. Jeżeli w ocenie klinicznej potencjalne korzyści z leczenia przewyższają ryzyko, należy ostrożnie stosować pamidronian i kontrolować czynność nerek.

Stężenie elektrolitów, wapnia i fosforanów w surowicy krwi należy kontrolować po rozpoczęciu podawania pamidronianu. U pacjentów z niedokrwistością, leukopenią lub małopłytkowością należy regularnie kontrolować morfologię krwi obwodowej.

U pacjentów otrzymujący często i przez dłuższy okres czasu infuzje pamidronianu, u pacjentów z istniejącą chorobą nerek lub predyspozycją do zaburzeń czynności nerek (np. pacjenci ze szpiczakiem mnogim i (lub) hiperkalcemią w przebiegu chorób nowotworowych), należy okresowo wykonywać badania laboratoryjne (stężenie kreatyniny w surowicy oraz BUN) i kontrolować kliniczne parametry czynności nerek. Należy również kontrolować uważnie bilans płynów (ilość wydalanego moczu, codzienny pomiar wagi). Jeżeli podczas leczenia pamidronianem nastąpi pogorszenie czynności nerek, należy przerwać wlew. Opisywano przypadki pogorszenia się czynności nerek (w tym niewydolność nerek) w następstwie długotrwałego leczenia pamidronianem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Jednakże obserwowano również postęp choroby

współistniejących powikłań, więc przyczynowy związek ze stosowaniem pamidronianu nie został udowodniony.

Przed rozpoczęciem leczenia hiperkalcemii w przebiegu chorób nowotworowych, należy zapewnić właściwe, dożylne nawodnienie, tak aby uzyskać wydalanie moczu. Podczas leczenia należy prowadzić właściwe nawodnienie, należy jednak unikać przewodnienia. U pacjentów z chorobami serca, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, dodatkowa podaż soli fizjologicznej może spowodować niewydolność serca (niewydolność lewej komory lub zastoinową niewydolność serca). Gorączka (objawy grypopodobne) może również być przyczyną pogorszenia stanu pacjentów.

Nie należy stosować pamidronianu u kobiet w ciąży.

Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu leczniczego u dzieci i młodzieży (< 18 lat).

U pacjentów z rakiem otrzymujących schematy leczenia zawierające również bisfosfoniany, opisywano martwicę kości żuchwy. Wielu z tych pacjentów otrzymywało również chemioterapię lub kortykosteroidy. Większość zgłoszonych przypadków było powiązanych z zabiegami stomatologicznymi, jak ekstrakcja zęba. Wielu z pacjentów miało objawy miejscowego zakażenia, w tym zapalenia szpiku.

Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami u pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka (np. z rakiem, leczonych chemioterapią, kortykosteroidami, lub ze złą higieną jamy ustnej) należy rozważyć u pacjenta badanie i prewencyjny zabieg dentystryczny.

W trakcie leczenia bisfosfonianami, jeśli to możliwe, pacjenci powinni unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. U pacjentów, u których podczas leczenia pamidronianem wystąpiła martwica kości żuchwy, zabieg stomatologiczny może prowadzić do zaostrzenia stanu. Brak danych sugerujących, czy u pacjentów wymagających interwencji stomatologicznej, przerwanie leczenia bisfosfonianami, zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy kości żuchwy. Postępowanie należy zaplanować w oparciu o ocenę kliniczną lekarza prowadzącego leczenie, indywidualnie dla każdego pacjenta, po ocenie korzyści i ryzyka.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie z innymi bisfosfonianami, innymi preparatami przeciwnowotworowymi i kalcytoniną może powodować hipokalcemię z towarzyszącymi objawami klinicznymi (parestezje, tężyczka, niedociśnienie tętnicze).

U pacjentów z ciężką hiperkalcemią, pamidronian był skutecznie stosowany w połączeniu

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

z kalcytoniną i mitramycyną, co powodowało szybsze zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy.

Ponieważ pamidronian wiąże się z tkanką kostną, teoretycznie może zmieniać wyniki badania scyntygraficznego kości.

Nie obserwowano interakcji pamidronianu disodu z produktami leczniczymi stosowanymi powszechnie w terapii nowotworów.

4.6 Ciąża lub laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania pamidronianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne produktu leczniczego (zmiany w układzie szkieletowym i w zębach). Podanie pamidronianu kobietom w ciąży, może powodować zaburzenia mineralizacji kości, zwłaszcza kości długich, co może prowadzić do ich kąтового skrzywienia. Skutek ten (odwracalny po porodzie), występujący po podaniu dużych dawek produktu leczniczego, wynika prawdopodobnie z mechanizmu chelatowania wapnia. Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Dlatego też nie zaleca się stosowania pamidronianu u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią jest przeciwwskazane.

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

Należy uprzedzić pacjentów, że w rzadkich przypadkach po infuzjach pamidronianu disodu mogą wystąpić senność i (lub) zawroty głowy, w takich przypadkach pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać potencjalnie niebezpiecznych urządzeń mechanicznych czy podejmować czynności, których wykonanie może być niebezpieczne ze względu na osłabioną zdolność koncentracji.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane pamidronianu disodu są zazwyczaj łagodne i przemijające. Najczęściej występujące działania niepożądane to objawy grypopodobne i niewielka gorączka (zwiększenie ciepłoty ciała o $>1^{\circ}\text{C}$, który może trwać do 48 godzin). Gorączka najczęściej przemija samoistnie i nie powoduje konieczności leczenia. Ostre objawy grypopodobne występują zazwyczaj tylko podczas pierwszej infuzji pamidronianu. Objawowa hipokalcemia występuje rzadko. Może również wystąpić miejscowe zapalenie tkanek miękkich w miejscu wstrzyknięcia, zwłaszcza podczas podawania największych dawek produktu leczniczego. Rzadko opisywano martwicę kości, głównie obejmującą żuchwę (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Częstość występowania: bardzo często ($>1/10$), często ($>1/100$, $<1/10$), niezbyt często ($>1/1000$, $<1/100$); rzadko ($>1/10\ 000$, $<1/1000$); bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki.

Zakażenia i infestacja:

Bardzo rzadko: nawrót opryszczki prostej i półpaśca.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Często: limfocytopenia.

Rzadko: niedokrwistość, leukopenia.

Bardzo rzadko: małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne, skurcz oskrzeli (duszność), obrzęk Quinckego;

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny;

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo często: hipokalcemia, hipofosfatemia.

Często: hipomagnezemia.

Rzadko: hiperkaliemia, hipokaliemia, hipernatremia.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy.

Rzadko: objawowa hipokalcemia (parestezje, tężyczka), pobudzenie, dezorientacja, zawroty głowy, bezsenność, senność, letarg.

Bardzo rzadko: drgawki, omamy wzrokowe.

Zaburzenia oka:

Bardzo rzadko: zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego), zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki, zapalenie spojówek, widzenie żółtych barw

Zaburzenia serca:

Rzadko: zastoinowa niewydolność serca (obrzęki) z powodu przeciążenia płynami.

Zaburzenia naczyń:

Rzadko: niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

Rzadko: duszność, obrzęk płuc.

Bardzo rzadko: zespół ostrego wyczerpania oddechowego dorosłych, śródmiąższowe zapalenie płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności, wymioty.

Rzadko: brak łaknienia, bóle brzucha, biegunka, zaparcia, niestrawność.

Bardzo rzadko: zapalenie błony śluzowej żołądka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko: wysypka, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

Często: przemijające bóle kostne, bóle stawowe, bóle mięśniowe, uogólnione bóle.

Rzadko: skurcze mięśni.

Bardzo rzadko: martwica kości.

Zaburzenia nerek i układu moczowego:

Rzadko: pogorszenie czynności nerek (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Ogniskowe segmentowe zapalenie kłębuszków nerkowych w tym zapadające, zespół nerczycowy, nefropatia kłębuszkowa. Doniesienia o występowaniu tych zdarzeń są generalnie powiązane ze stosowaniem dużych dawek (przekraczających zalecane lub stosowanych częściej) i (lub) podczas leczenia długotrwałego.

Bardzo rzadko: krwimocz, ostra niewydolność nerek, pogorszenie istniejących chorób nerek, zaburzenia cewek nerkowych, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: gorączka i objawy grypopodobne, czasami ze złym samopoczuciem, dreszczami, uczuciem zmęczenia i nagłym zaczerwienieniem twarzy.

Często: odczyny w miejscu wstrzyknięcia: ból, zaczerwienienie, stwardnienie, obrzęk, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył.

Badania diagnostyczne:

Bardzo rzadko: nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy.

Liczne z tych działań niepożądanych mogą być związane z chorobą podstawową.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-352 Warszawa
ul. Miodowa 15

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do sprzedaży: u pacjentów leczonych bisfosfonianami bardzo rzadko opisywano przypadki martwicy kości (zwłaszcza zuchwy). Wielu z pacjentów miało objawy miejscowego zakażenia, w tym zapalenia szpiku. W większości przypadków zgłoszenia dotyczyły pacjentów z nowotworami po ekstrakcji zębów lub innym zabiegu stomatologicznym. Martwica zuchwy ma wiele dobrze udokumentowanych czynników ryzyka, w tym rozpoznany rak, leczenie skojarzone (np. chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy) i choroby towarzyszące (np. niedokrwistość, koagulopatie, zakażenie, schorzenia jamy ustnej w wywiadzie). Chociaż nie można ustalić związku przyczynowo-skutkowego, zaleca się unikania zabiegów stomatologicznych, ponieważ proces gojenia może być przedłużony (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania pamidronianu.

Należy uważnie kontrolować pacjentów, którzy otrzymali dawki większe niż zalecane. W przypadku znaczącej klinicznie hipokalcemii z parestezjami, tężyczką i zmniejszeniem ciśnienia tętniczego, objawy mogą ustąpić po podaniu infuzji z glukonianu wapnia. Ostra hipokalcemia nie powinna wystąpić, jeśli stężenie wapnia w osoczu zmniejsza się stopniowo, przez kilka dni po leczeniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: bisfosfoniany – inhibitory resorpcji kości;

Kod ATC: M05B A03

Pamidronian disodu jest silnym inhibitorem osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej. *In vitro* wiąże się silnie z kryształkami hydroksyapatytu i hamuje zarówno formowanie się, jak i rozpuszczanie tych kryształków. Hamowanie osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej *in vivo*, może być przynajmniej częściowo zależne od wiązania się produktu leczniczego z mineralnymi składnikami tkanki kostnej.

Pamidronian hamuje dostęp prekursorów osteoklastów do kości. Jednak zasadniczy sposób działania *in vitro* i *in vivo* produktu leczniczego zależy od miejscowego i bezpośredniego hamowania resorpcji przez związane z tkanką kostną bisfosfoniany.

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

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

Hiperkalcemia może powodować zmniejszenie objętości płynu pozakomórkowego oraz zmniejszenie współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR). Pamidronian sodu, przez zmniejszenie stężenia wapnia we krwi, poprawia przesączanie kłębuszkowe i zmniejsza zwiększone 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 w III stopniu zaawansowania z towarzyszącymi zmianami w kościach wykazały, że pamidronian sodu zapobiega powikłaniom ze strony układu kostnego (hiperkalcemia, złamania, radioterapia, operacje kości, ucisk na rdzeń kręgowy), opóźnia ich rozwój oraz zmniejsza bóle kości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Pamidronian sodu podaje się w infuzji dożylniej, więc wchłanianie jest całkowite w momencie zakończenia infuzji.

Dystrybucja:

Stężenie pamidronianu w surowicy szybko zwiększa się po rozpoczęciu infuzji i gwałtownie zmniejsza się po jej zakończeniu. Okres półtrwania produktu leczniczego w osoczu wynosi ok. 0,8 godziny. Stężenie produktu leczniczego w stanie stacjonarnym występuje zatem w czasie infuzji trwającej dłużej niż około 2 do 3 godzin. Maksymalne stężenie pamidronianu w osoczu – 10 nmol/ml występuje po infuzji dożylniej 60 mg pamidronianu w ciągu więcej niż 1 godziny, a całkowity klirens osoczowy wynosi około 180 ml/min.

U zwierząt i u ludzi podobny odsetek dawki pozostaje w ustroju po podaniu każdej dawki pamidronianu sodu. Kumulacja pamidronianu w kościach nie jest więc ograniczona zdolnością wiązania i zależy wyłącznie od podanej dawki podczas całego okresu leczenia. Odsetek pamidronianu znajdującego się we krwi i związanego z białkami osocza jest względnie mały (ok. 54%) lecz zwiększa się, gdy stężenie wapnia w osoczu jest nieprawidłowo zwiększone.

Wydalenie:

Pamidronian nie jest wydalany poprzez biotransformację. Po infuzji dożylniej około 20 do 55% dawki występuje w ciągu 72 godzin w moczu w postaci niezmienionej. W trakcie badań eksperymentalnych wykazano, że nie wydalona część dawki produktu leczniczego pozostaje w ustroju. Odsetek dawki pozostający

w ustroju nie zależy od wielkości dawki (w zakresie od 15 mg do 180 mg) i od szybkości infuzji

(w zakresie od 1,25 mg/h do 60 mg/h). Na podstawie wydalania nerkowego pamidronianu obserwowano dwie fazy wydalania z okresem półtrwania wynoszącym około 1,6 i 27 godzin. Klirens nerkowy wynosi około 54 ml/min i można stwierdzić trend korelacji klirensu nerkowego z klirensem kreatyniny.

Charakterystyka pacjentów:

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym z ciężkimi zaburzeniami) nie zgłoszono kumulacji pamidronianu w osoczu prowadzącej do klinicznych działań niepożądanych. Dlatego nie wydaje się konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z jakimkolwiek stopniem zaburzenia czynności nerek (jednakże, badania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są ograniczone (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Badania farmakokinetyczne wykazują, że dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z jakimkolwiek stopniem zaburzenia czynności nerek. Jednakże do czasu uzyskania dalszego doświadczenia, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zalecana dawka szybkości infuzji wynosi 20 mg/h.

Klirens wątrobowy i metaboliczny pamidronianu jest znikomy. Nie należy się spodziewać, że zaburzenia czynności wątroby mogą wpływać na farmakokinetykę pamidronianu disodu. Jednak pamidronian wykazuje niewielki potencjał interakcji preparat-preparat na poziomie metabolicznym i wiązaniu z białkami osocza (patrz powyżej).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Pamidronian nie wykazał właściwości rakotwórczych podczas długotrwałych badań u szczurów i myszy. Pamidronian nie wykazał właściwości genotoksycznych w badaniach dotyczących mutagenności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Kwas fosforowy I (N) / sodu wodorotlenek (I N)

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Pamidronian tworzy połączenia z kationami dwuwartościowymi i nie należy go dodawać do płynów infuzyjnych zawierających wapń.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Stabilność chemiczna i fizyczna została wykazana w 0,9% chlorku sodu i 5% glukozie przez 24 godziny, jeśli roztwór był przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. W przeciwnym razie, za czas przechowywania i warunki przed użyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik. Czas i warunki przechowywania nie powinny być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, jeśli przygotowanie roztworu i rozcieńczenie były przeprowadzone w aseptycznych warunkach.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pamisol 3 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji:

fiolka z przezroczystego szkła o pojemności 5 ml; opakowanie zewnętrzne zawiera 5 fiolek;

fiolka z przezroczystego szkła o pojemności 5 ml; opakowanie zewnętrzne zawiera 4 x (5 x 5 ml) fiolek.

fiolka z przezroczystego szkła o pojemności 10 ml; opakowanie zewnętrzne zawiera 1 fiolkę;

fiolka z przezroczystego szkła o pojemności 10 ml; opakowanie zewnętrzne zawiera 4 x (1x 10 ml) fiołki;

Pamisol 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Pamisol 9 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

fiolka z przezroczystego szkła o pojemności 10 ml; opakowanie zewnętrzne zawiera 1 fiolkę;

fiolka z przezroczystego szkła o pojemności 10 ml; opakowanie zewnętrzne zawiera 4 x (1x 10 ml) fiołki;

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Należy rozcieńczyć przed zastosowaniem. Informacje dotyczące zgodności z roztworami do infuzji znajdują się w punkcie 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu.

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

Należy stosować tylko czyste roztwory wolne od zanieczyszczeń.

Do jednokrotnego stosowania. Każdy nieużyty roztwór należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mayne Pharma Plc, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire CV31 3RW, Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pamisol, 3 mg/ml - Pozwolenie Nr: 11690

Pamisol, 6 mg/ml – Pozwolenie Nr: 11691

Pamisol, 9 mg/ml – Pozwolenie Nr: 11692

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

30.06.2005/

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO