Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/608/pamidria-90-mg-10-ml-iv-infuzyon-icin-konsantre
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/M05BA03

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PAMİDRİA 90 mg/10 ml i.v. infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Pamidronat disodyum	90 mg

Yardımcı maddeler:

Mannitol	37.50 mg
Sodyum hidroksit	k.m. (pH 6.5-6.9)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon için konsantre çözelti
Berrak, renksiz, gözle görülebilir kontaminasyon varlığı içermeyen çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Artmış osteoklast aktivitesi ile ilişkili durumların tedavisinde;

- Yaygın litik kemik metastazları ve multipl miyelom,
- Tümöre bağlı hiperkalsemi,
- Kemiğin paget hastalığında kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Yaygın litik kemik metastazları ve multipl miyelom

Yetişkin ve yaşlı hastalarda yaygın litik kemik metastazları ve multipl miyelom tedavisinde önerilen PAMİDRİA dozu her 4 haftada bir 90 mg'lık tek infüzyondur.

Kemik metastazı olan, 3 haftalık aralıklarla kemoterapi alan hastalarda PAMİDRİA, 3 haftalık periyodla da verilebilir.

Tümöre bağlı hiperkalsemi

Hastalar PAMİDRİA uygulamasından önce ve uygulama sırasında uygun bir şekilde rehidrate edilmelidir.

Yetişkin ve yaşlı hastalarda pamidronat disodyumun bir tedavi süresinde kullanılacak toplam dozu, hastanın tedavi öncesi serum kalsiyum düzeylerine bağlıdır. Aşağıdaki kılavuz düzeltilmemiş kalsiyum değerleri üzerine klinik verilerden elde edilmiştir. Bununla birlikte,

verilen alanlar içindeki dozlar, rehidrate hastalarda serum proteini veya albumini için düzeltilmiş kalsiyum değerleri için de uygulanabilir.

Tablo 1: Serum kalsiyum seviyelerine göre önerilen dozlar

Başlangıçta serum kalsiyum konsantrasyonları		Önerilen toplam doz
(mmol/lt)	**(% mg)**	**(mg)**
3.0'e kadar	12.0'ye kadar	15-30
3.0-3.5	12.0-14.0	30-60
3.5-4.0	14.0-16.0	60-90
>4.0		90

Toplam pamidronat disodyum dozu, ya tek bir infüzyon şeklinde veya ardarda 2-4 gün boyunca birden fazla infüzyon şeklinde verilebilir. Hem başlangıç ve hem de tekrar tedavilerde, bir tedavi süresi için maksimum doz 90 mg'dır.

Genellikle pamidronat disodyum uygulandıktan 24-48 saat sonra serum kalsiyum düzeyinde belirgin bir düşme gözlenir ve normalizasyona 3-7 gün içerisinde ulaşılır. Eğer bu süre içinde normokalsemi sağlanamazsa bir doz daha verilebilir. Cevap süresi bir hastadan diğerine değişir ve hiperkalsemi tekrar görüldüğünde tedavi tekrarlanabilir. Klinik deneyim, tedavi sayısı arttıkça pamidronat disodyumun daha az etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Kemiğin paget hastalığı

Yetişkin ve yaşlı hastalar için bir tedavi süresi için tavsiye edilen toplam pamidronat disodyum dozu 180-210 mg'dır. Bu doz haftada bir kez 30 mg'lık 6 doz şeklinde (toplam doz 180 mg) veya bir hafta arayla 60 mg'lık 3 doz şeklinde uygulanabilir. 60 mg'lık birim doz kullanıldığında, tedaviye 30 mg'lık başlangıç dozu ile başlanması önerilir (toplam doz 210 mg).

Bu rejim, başlangıç dozu verilmeden, 6 ay sonra hastalığın remisyonuna ulaşıncaya kadar ve relaps oluştuğunda tekrar edilebilir.

Uygulama şekli:

PAMİDRİA, asla bolus enjeksiyon şeklinde verilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). PAMİDRİA çözeltisi kalsiyum içermeyen bir infüzyon çözeltisi (örn. % 5 dekstroz çözeltisi) ile seyreltilmeli ve yavaşça infüze edilmelidir. PAMİDRİA, kalsiyum vaya ringer solüsyonu gibi divalan katyon içeren diğer solüsyonlar ile karıştırılmamalıdır. PAMİDRİA, diğer ilaçlardan farklı bir damar yolundan, tek başına verilmelidir.

PAMİDRİA'nın infüzyon hızı 60 mg/saat (1 mg/dk)'i geçmemeli ve infüzyon çözeltisindeki konsantrasyonu 90 mg/250 ml'yi aşmamalıdır. 60 mg'lık bir doz 250 ml infüzyon çözeltisi içinde normalde 2 saatte verilmelidir. Bununla beraber multipl miyelomlu ve tümöre bağlı hiperkalsemili hastalarda 4 saatin üzerinde 90 mg/500 ml'yi aşmaması önerilir.

İnfüzyon bölgesindeki lokal reaksiyonları en aza indirmek için, kanül nispeten büyük bir vene dikkatle takılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
PAMİDRİA, hayatı tehdit eden tümöre bağlı hiperkalsemisi olan ve ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dakika) bulunan hastalarda, yararı riskinden fazla olduğu düşünülmüyorsa kullanılmamalıdır.

Diğer i.v. bisfosfonatlarda olduğu gibi, böbrek fonksiyonlarının (örneğin, serum kreatinin düzeyinin ölçümü gibi) her PAMİDRİA dozundan önce kontrol edilmesi önerilmektedir. Kemik metastazı ya da multipl miyelom için PAMİDRİA kullanan ve böbrek fonksiyonlarında bozulma görülen hastalarda tedavi, böbrek fonksiyonları başlangıç değerinin % 10 fazlasına dönene kadar tedaviye ara verilmelidir. Bu öneri, aşağıda sonuçları belirtilen böbrek bozukluklarının saptandığı klinik çalışmalara dayanarak verilmiştir:

- Normal başlangıç kreatinin seviyesi olan hastalar için, 0.5 mg/dl artış
- Anormal başlangıç kreatinin seviyesi olan hastalar için, 1.0 mg/dl artış

Böbrek fonksiyonu normal veya yetersiz olan kanser hastalarında yapılan bir farmakokinetik çalışma, hafif (kreatinin klerensi 61-90 ml/dakika) ila orta derecede (kreatinin klerensi 30-60 ml/dakika) böbrek fonksiyonu bozukluğunda doz ayarlamasının gerekli olmadığını göstermiştir. Bu gruptaki hastalarda infüzyon hızı 90 mg/4 saat'i (yaklaşık 20-22 mg/saat) aşmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif-orta şiddette karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yapılan bir farmakokinetik çalışma, doz ayarlamasının gerekli olmadığını göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler-Hepatik bozukluk). Pamidronat disodyum ağır karaciğer bozukluğu olan hastalarda çalışılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bu nedenle, ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda PAMİDRİA dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Pamidronatın pediyatrik hastalarda etkililiği ve güvenliliğine ilişkin sınırlı veri mevcut olduğundan, çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

PAMİDRİA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Pamidronata ya da diğer bisfosfonatlara veya PAMİDRİA'nın içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık gösteren hastalarda.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

PAMİDRİA, hiçbir zaman bolus enjeksiyon şeklinde verilmemeli, daima seyreltilmeli ve yavaş intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Hastaların uygun bir şekilde hidrate edildiklerinden emin olmak için, PAMİDRİA uygulamasından önce değerlendirilmelidir. Bu özellikle diüretik tedavi alan hastalarda önemlidir.

Standart hiperkalseminin metabolik parametreleri olan serum kalsiyum, fosfat, magnezyum ve potasyum değerleri, PAMİDRİA tedavisinin başlangıcını takiben incelenmelidir. Özellikle tiroid ameliyatı geçirmiş olan hastalar, göreceli hipoparatiroidizm nedeni ile hipokalsemi gelişimine açık olabilir.

Kalp rahatsızlığı olan hastalarda, özellikle yaşlılarda, ilave olarak serum fizyolojik yüklemesi, kalp yetmezliğini (sol ventrikül yetmezliği veya konjestif kalp yetmezliği) alevlendirebilir. Bu nedenle, kalp yetmezliği riski taşıyan kişiler başta olmak üzere, hastaların tümünde aşırı sıvı tedavisinden kaçınılmalıdır. Ateş de (influenza benzeri belirtiler) bu alevlenmeyi artırabilir.

Tümöre bağlı hiperkalsemisi olan bazı hastalarda, bu durum ve etkili tedavisiyle ilişkili elektrolit değişiklikleri konvülsiyonlara zemin hazırlamaktadır.

Anemi, lökopeni veya trombositopeni olan hastalara düzenli hematolojik değerlendirme yapılmalıdır.

Böbrek bozukluğu
Pamidronat disodyumun da dahil olduğu bisfosfonatlar, böbrek fonksiyon bozuklukları ve potansiyel böbrek yetmezliği şeklinde de ortaya çıkan böbrek toksisitesi ile ilişkilendirilmişlerdir. Başlangıç dozundan sonra ya da tek doz pamidronattan sonra böbrek bozukluğu, böbrek yetmezliği gelişmesi ve diyaliz bildirilmiştir. Multipl miyelomlu hastalarda, pamidronat ile uzun süreli tedaviyi takiben böbrek fonksiyonlarında kötüleşme de (böbrek yetmezliği dahil) bildirilmiştir.

Pamidronat disodyum başlıca böbreklerden atılır (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler), bu nedenle böbrek advers reaksiyon riski, böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda daha yüksek olabilir.

Klinik açıdan önemli olan, böbrek yetmezliğine neden olabilen böbrek fonksiyonlarının bozulması riskine bağlı olarak, PAMİDRİA'nın tek dozu 90 mg'ı aşmamalı ve önerilen infüzyon süresine uyulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Diğer i.v. bisfosfonatlarda olduğu gibi, her bir PAMİDRİA dozunun uygulanmasından önce serum kreatinin düzeyinin ölçülmesi gibi, böbrek fonksiyonlarının izlenmesi gerekir.

Uzun bir süre sık sık pamidronat disodyum infüzyonuna maruz kalan, özellikle önceden geçirilmiş böbrek hastalığı olan veya böbrek yetmezliği eğilimi olan hastalarda (örn; multipl miyelomu ve/veya tümöre bağlı hiperkalsemisi olan hastalar), böbrek fonksiyonunun standart laboratuar (serum kreatinin ve BUN) ve klinik parametreleri her bir pamidronat disodyum dozunun verilmesinden önce değerlendirilmelidir.

Kemik metastazı ya da multipl miyelom için pamidronat disodyum ile tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyonları bozulmuş ise, tedaviye ara verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

PAMİDRİA, diğer bisfosfonatlarla birlikte verilmemelidir; çünkü kombine etkileri araştırılmamıştır.

Karaciğer bozukluğu
Ağır karaciğer bozukluğu olan hastalarla ilgili klinik veri mevcut olmadığından, bu hasta grubu için özel bir öneride bulunulamaz; ancak PAMİDRİA bu hastalara verilirken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Gebelik ve emzirme
PAMİDRİA, yaşamı tehdit eden hiperkalsemi olguları hariç gebelerde kullanılmamalı, tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon).

Kalsiyum ve D vitamini katkısı
Hiperkalseminin yokluğunda, litik kemik metastazları veya multipl miyelomu baskın olan ve kalsiyum veya D vitamini eksikliği riski taşıyan hastalar ve kemiğin paget hastalığı olan hastalarda, hipokalsemi riskini en aza indirmek için oral olarak kalsiyum ve D vitamini katkısı verilmelidir.

Çene kemiği osteonekrozu
Pamidronat disodyum da dahil olmak üzere bisfosfonat içeren tedavi kürü alan kanserli hastalarda, çene kemiğinde osteonekroz bildirilmiştir. Bu hastaların çoğu kemoterapi ve kortikosteroid de alan hastalardır. Birçok hastada, osteomiyelitin de dahil olduğu lokal enfeksiyon semptomları görülmüştür.

Pazarlama sonrası deneyim ve bu konudaki literatür, çene kemiği osteonekrozu raporlarının büyük bir kısmının tümör tipine (ilerlemiş meme kanseri, multipl miyelom) ve kişinin diş durumuna (diş çekimi, periodontal hastalık, zayıf bağlantılı takma dişleri de içeren lokal travma) dayandığını ileri sürmektedir.

Kanser hastaları iyi oral hijyeni sürdürmeli ve bisfosfonatlarla tedaviden önce koruyucu diş hekimliği ile diş muayenelerini yaptırmalıdırlar.

Bu hastalar, tedavi süresince, eğer mümkün ise invasiv dental uygulamalardan uzak durmalıdırlar. Bisfosfonat tedavisi esnasında, çene kemiğinde osteonekroz gelişen hastalarda, diş ameliyatları durumu kötüleştirebilir. Dental uygulamalara gereksinim duyan hastalarda, bisfosfonat tedavisinin kesilmesi çene kemiğinin osteonekroz riskini azaltsa da, bu konuda hiçbir veri bulunmamaktadır. Tedavi eden doktorun klinik görüşü, kişisel yarar/risk değerlendirmesine dayanarak her hastanın tedavi planını yönlendirmelidir.

Dış kulak yolunda osteonekroz:
Çoğunlukla uzun süreli tedaviyle ilişkili olarak, bisfosfonat kullanımı ile dış kulak yolunda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Dış kulak yolundaki osteonekroz için olası risk faktörleri steroid kullanımı, kemoterapi ve/veya enfeksiyon ve travma gibi lokal risk faktörlerini içermektedir. Kronik kulak enfeksiyonları dahil olmak üzere kulak semptomları görülen bisfosfonat alan hastalarda, dış kulak yolunda osteonekroz olasılığı düşünülmelidir.

Atipik femur kırıkları
Uzun süreli osteoporoz tedavisi gören hastalar başta olmak üzere, bisfosfonat tedavisi sırasında atipik subtrokanterik ve diafizal femur kırıklarının görüldüğü bildirilmiştir. Bu transvers veya kısa oblik kırıklar, küçük trokanterden suprokondiler kısma kadar, femurun

herhangi bir bölgesinde meydana gelebilir. Bu kırıklar, minimum düzeyde travma sonrasında, kimi zaman da travma olmaksızın oluşur. Bazı hastalarda, komplet femur kırığı meydana gelmeden haftalar, hatta aylar önce, genellikle stres kırıklarının görüntülenme özellikleri ile ilişkilendirilen uyluk veya kasık ağrısı görülür. Kırıklar çoğunlukla bilateral olduğundan, devam eden femur cisim kırığı olan ve PAMİDRİA tedavisi verilen hastalarda kontralateral femur da muayene edilmelidir. Bu kırıkların iyileşme düzeylerinin kötü olduğu bildirilmiştir. Atipik femur kırığı şüphesi olan hastalarda, yarar ve risk değerlendirilmesi yapılarak, PAMİDRİA tedavisi sonlandırılmalıdır. Pamidronat disodyum ile tedavi edilen hastalarda atipik femur kırıkları bildirilmiş olup, kırıkların oluşumunda pamidronat disodyum tedavisinin rolü kesin olarak bilinmemektedir.

Pamidronat disodyum tedavisi sırasında hastalara her türlü uyluk, kalça veya kasık ağrısını bildirmeleri önerilir. Bu tür semptomların geliştiği hastalar, inkomplet femur kırığı açısından değerlendirilmelidir.

Kas-iskelet ağrısı
Pazarlama sonrası deneyimde, bisfosfonat alan hastalarda, ağır ve bazen işlev kaybına neden olan kemik, eklem ve/veya kas ağrısı bildirilmiştir. Semptomların başlamasına kadar geçen süre ilaca başladıktan sonra 1 gün ile birkaç ay arasında değişmektedir. Çoğu hastada tedavi kesildikten sonra semptomlar ortadan kalkmaktadır. Bir alt grupta aynı ilaca yeniden başlandığında ya da başka bir bisfosfonat kullanıldığında semptomlar tekrarlamaktadır.

Bu tıbbi ürün her flakonda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

PAMİDRİA, mannitol içermektedir. Kullanım yolu nedeniyle herhangi bir olumsuz etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Pamidronat disodyumun ilaç-ilaç etkileşim olasılığı oldukça düşüktür (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Pamidronat disodyum, sıkça kullanılan antikanser ajanlar ile bir etkileşme görülmeksizin, birlikte kullanılmıştır.

Dikkate alınması gereken, gözlemlenmiş etkileşimler:
Şiddetli hiperkalsemisi olan hastalarda pamidronat, kalsitonin ile kombine uygulanmış, sinerjist bir etki sonucu serum kalsiyum düzeylerinde daha hızlı bir düşme meydana gelmiştir.

Dikkate alınması gereken, beklenen etkileşimler:
Pamidronat disodyum, diğer nefrotoksik potansiyeli olan ilaçlar ile birlikte kullanılacağı zaman dikkat edilmelidir.

Multipl miyelom hastalarında, pamidronat disodyum, talidomid ile kombine kullanıldığı zaman böbrek işlev bozukluğu riski artabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Doğurganlık çağındaki kadınların, tedavi sırasında yüksek düzeyde etkili bir doğum kontrol yöntemi ile korunması gerekmektedir.

Gebelik dönemi
Pamidronat disodyumun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Yapılan hayvan araştırmalarında, teratojenite açısından kesin bir kanıta rastlanmamıştır (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). Pamidronat, kalsiyum homeostazı üzerinde farmakolojik bir etki sergileyerek, fetüs ve yeni doğan için bir risk teşkil edebilir. Hayvanlarda tüm gebelik süresince kullanıldığında, pamidronatın, özellikle uzun kemiklerde açısal çarpıklığa yol açarak, kemik mineralizasyon bozukluğuna neden olduğu saptanmıştır.

İnsanlarda pamidronatın muhtemel riski kesin olarak bilinmediğinden, pamidronat disodyum yaşamı tehdit eden hiperkalsemi olguları hariç, gebelerde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Çok sınırlı sayıda deneyim, pamidronatın maternal süt seviyesinin, saptanma sınırının altında olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, pamidronatın oral biyoyararlanımı düşük olduğundan, emzirme yollu toplam pamidronat emiliminin muhtemel olmadığı düşünülmektedir (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Ancak, son derece sınırlı sayıda deneyim ve pamidronatın kemik mineralizasyonu üzerinde önemli bir etki sergileme potansiyeli nedeniyle, tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Sıçanlarda oral yolla 150 mg/kg pamidronat disodyum almış olan ana-babanın ilk jenerasyon yavrularında azalmış fertilite ortaya çıkmıştır; ancak bu durum, sadece hayvanlar aynı doz grubunun üyeleriyle çiftleştikleri zaman meydana gelmiştir. Bu tip bir çalışmada, pamidronat disodyum intravenöz yolla verilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar, pamidronat disodyum infüzyonunu takiben somnolans ve/veya baş dönmesi olasılığına karşı uyarılmalıdırlar. Bu durumda hastalar araç sürmemeli, tehlikeli olabilecek makineleri kullanmamalı veya uyanıklılıktaki azalma nedeniyle tehlikeli olabilecek diğer aktiviteleri yapmamalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Yan etkiler genellikle hafif ve geçicidir. En yaygın yan etkiler; infüzyonun ilk 48 saatinde görülen ateş (vücut sıcaklığında 1º-2ºC artış) ve asemptomatik hipokalsemidir. Ateş genellikle kendiliğinden düşer ve tedavi gerektirmez.

Klinik çalışmalarda görülen advers ilaç reaksiyonlarının özeti:
Klinik çalışmalarda görülen advers ilaç reaksiyonları, MedDRA'da sistem organ sınıflarına göre listelenmektedir. Her sistem organ sınıfı içerisinde, advers olay reaksiyonları, en

yaygından en seyreğe doğru, görülme sıklıklarına göre sıralanmaktadır. Her görülme sıklığı kategorisinde, en şiddetliden başlayarak, advers ilaç reaksiyonları sunulmaktadır. Bununla birlikte, her advers ilaç reaksiyonu için karşılık gelen görülme sıklığı kategorisi, aşağıdaki aralıklar kullanılarak (CIOMS III) verilmektedir:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek ≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Çok seyrek: Herpes simpleks reaktivasyonu, Herpes zoster reaktivasyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Anemi, trombositopeni, lenfositopeni
Çok seyrek: Lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Anaflaktoid reaksiyonları da kapsayan alerjik reaksiyonlar, bronkospazm/dispne, Quincke (anjiyonörotik) ödemi
Çok seyrek: Anaflaktik şok

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın: Hipokalsemi, hipofosfatemi
Yaygın: Hipokalemi, hipomagnezemi
Çok seyrek: Hiperkalemi, hipernatremi

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Semptomatik hipokalsemi (tetani, parestezi), baş ağrısı, uykusuzluk, somnolans
Yaygın olmayan: Nöbetler, letarji, ajitasyon, baş dönmesi
Çok seyrek: Konfüzyon, görsel halüsinasyonlar

Göz hastalıkları
Yaygın: Konjunktivit
Yaygın olmayan: Üveit (irit, iridosiklit)
Çok seyrek: Sklerit, episklerit, ksantopsi
Bilinmiyor: Orbital inflamasyon

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Atriyal fibrilasyon
Çok seyrek: Sol ventrikül yetmezliği (dispne, akciğer ödemi), aşırı sıvı yüküne bağlı konjestif kalp yetmezliği (ödem)

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Hipertansiyon
Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Bilinmiyor: Erişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), interstisyel akciğer hastalığı (ILD)

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Bulantı, kusma, anoreksi, karın ağrısı, diyare, kabızlık, gastrit
Yaygın olmayan: Dispepsi

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Döküntü
Yaygın olmayan: Kaşıntı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Geçici kemik ağrısı, eklem ağrısı, kas ağrısı, yaygın ağrı
Yaygın olmayan: Kas krampları
Çok seyrek: Dış kulak yolunda osteonekroz (bisfosfonat sınıfı advers reaksiyonu)
Bilinmiyor: Şiddetli ve zaman zaman kemik, eklem ve/veya kaslarda ağrı, çene osteonekrozu (ONJ). Pamidronat disodyum dahil olmak üzere, bisfosfonat tedavisi sırasında atipik subtrokanterik ve diafizal femur kırıklarının (advers reaksiyon sınıfı) görüldüğü bildirilmiştir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Akut böbrek yetmezliği
Seyrek: Yıkılmış varyantı içeren fokal segmental glomerulosklerosis, nefrotik sendrom
Çok seyrek: Daha önceden var olan böbrek hastalığının kötüleşmesi, hematüri
Bilinmiyor: Renal tübüler bozukluklar (RTD), tübülointerstisyel nefrit ve glomerülonefropatiler

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Ateş ve keyifsizlik, titreme, yorgunluk ve yüzde kızarıklığın eşlik ettiği influenza benzeri belirtiler
Yaygın: İnfüzyon yerinde reaksiyonlar (ağrı, kırmızılık, şişme, sertlik, flebit, tromboflebit)

Araştırmalar
Yaygın: Serum kreatinin değerinde artış
Yaygın olmayan: Anormal karaciğer fonksiyon testleri, serum üre değerinde artış

Seçilmiş advers ilaç reaksiyonlarının tanımı (sınıf etkisi):
Atrial fibrilasyon: Zoledronik asit (4 mg) ve pamidronatın (90 mg) etkilerinin karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada, pamidronat grubundaki atrial fibrilasyon advers olay sayısının (12/556, % 2.2), zoledronik asit grubundakinden (3/563, % 0.5) daha yüksek olduğu görülmüştür. Diğer bisfosfonatlarla gerçekleştirilen birkaç çalışmada da izole yüksek atrial fibrilasyon insidansı vakaları bildirilmiştir. Pamidronat disodyum dahil bazı bisfosfonatlarla gerçekleştirilen izole çalışmalardaki bu atrial fibrilasyon insidans artışının mekanizması bilinmemektedir.

Çene osteonekrozu: Pamidronat disodyum da dahil olmak üzere bisfosfonatlarla tedavi edilen kanser hastalarında osteonekroz (özellikle çene kemiğinde) bildirilmiştir. Bu hastaların çoğunda osteomiyelitin de dahil olduğu lokal enfeksiyon belirtileri görülmüştür ve raporların önemli bir kısmı, diş çekimleri veya diğer diş ameliyatları geçiren kanser hastalarını kapsamıştır. Çene kemiğinde görülen osteonekrozun kanser teşhisi, bir arada yürütülen çeşitli tedaviler (örn. kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler) ve yanında görülen hastalıklar (örn. anemi, koagülopati, enfeksiyon, daha önceden mevcut ağız hastalıkları) gibi risk faktörleri gösterilmiştir. Bağlantısı tayin edilmemiş olmakla beraber, iyileşmesi uzun sürebileceğinden dolayı, diş ameliyatlarının yapılmasından kaçınılması uygundur (Bkz. Bölüm 4.4 Özel

kullanım uyarıları ve önlemleri). Veriler çene kemiği osteonekrozu raporlarının büyük bir kısmının tümör tipine (ilerlemiş meme kanseri, multipl miyelom) dayandığını ileri sürmektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tavsiye edilenden daha fazla doz uygulanan hastalar dikkatle izlenmelidir. Tetani, hipotansiyon ve parestezi ile birlikte klinik olarak önemli hipokalsemi durumu kalsiyum glukonat infüzyonuyla tersine çevrilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Etki mekanizması:
PAMİDRİA'nın etkin maddesi olan pamidronat disodyum, güçlü bir osteoklastik kemik rezorpsiyonu inhibitörüdür. Hidroksiapatit kristallerine kuvvetle bağlanır ve bu kristallerin *in vitro* oluşumunu ve çözünmesini inhibe eder. Osteoklastik kemik rezorpsiyonunun *in vivo* inhibisyonu, hiç olmazsa kısmen ilacın kemik mineraline bağlanmasına bağlı olabilir.

Pamidronat, osteoklast öncülerinin kemiğe tutunmasını ve sonuçta olgun, rezorbe eden osteoklastlara dönüşmesini engeller. Bununla beraber, kemiğe bağlı bisfosfonatın lokal ve direk antirezorptif etkisi, hakim, *in vivo* ve *in vitro* etki şekli olarak görülür.

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kemik rezorpsiyon inhibitörü
ATC kodu: M05BA03

Deneysel çalışmalar, tümör hücrelerinin aşılanması veya transplantasyonu sırasında veya önce verildiğinde pamidronatın tümöre bağlı osteolizi inhibe ettiğini göstermiştir. Pamidronatın tümöre bağlı hiperkalsemi üzerinde inhibitör etkisini gösteren biyokimyasal değişiklikler serum kalsiyum ve fosfat düzeylerinde düşme ve sekonder olarak idrar ile kalsiyum, fosfat ve hidroksiprolin atılmasının azalması ile karakterize edilir.

Hiperkalsemi, ekstraselüler sıvı hacminde eksikliğe ve glomerüler filtrasyon hızında azalmaya yol açabilir. Hiperkalsemiyi kontrol ederek, pamidronat glomerüler filtrasyon hızını düzeltir ve hastaların çoğunda yükselmiş olan serum kreatinin düzeyini düşürür.

Klinik çalışmalar:
Yaygın litik kemik metastazı veya multipl miyelomu olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, pamidronatın iskelete bağlı olayları (hiperkalsemi, kırıklar, radyasyon tedavisi, kemiğe cerrahi müdahale, omurilik sıkışması) geciktirdiği veya önlediği ve kemik ağrısını azalttığı görülmüştür. Standart antikanser tedavi ile kombinasyon şeklinde kullanıldığında, pamidronat disodyum metastazının ilerlemesinde gecikmeye neden olur. Buna ilaveten,

sitotoksik ve hormonal tedaviye refrakter oldukları anlaşılan osteolitik kemik metastazlarında hastalığın stabilizasyonu veya sklerozu radyolojik olarak anlaşılabilir.

Kemik rezorpsiyonunun artmış olduğu lokal alanlar ve kemiğin yeniden şekillenmesinde kalitatif değişiklikler oluşması ile karakterize edilen kemiğin Paget hastalığında, pamidronat disodyum ile tedaviye iyi cevap alınır. Hastalığın klinik ve biyokimyasal olarak iyileşmesi kemik sintigrafisi, idrardaki hidroksipirolin ve serum alkali fosfatazındaki azalma ve semptomatik iyileşme ile gösterilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Pamidronatın kalsifiye dokulara güçlü bir ilgisi vardır ve pamidronatın vücuttan toplam eliminasyonu deneysel çalışmalardaki zaman dilimi içinde gözlenmez. Kalsifiye dokular bu nedenle "zahiri eliminasyon" yerleri olarak kabul edilirler.

Emilim:
Pamidronat disodyum intravenöz infüzyon şeklinde verilir. Emilim, infüzyon sonunda tamamlanır.

Dağılım:
Pamidronatın plazma konsantrasyonları infüzyon başladıktan sonra hızla yükselir ve infüzyon durdurulduğunda hızla düşer. Plazmadaki zahiri yarılanma ömrü yaklaşık 0.8 saattir. Bu nedenle zahiri kararlı durum konsantrasyonları yaklaşık 2-3 saatten daha fazla süren infüzyonlarla elde edilir. 60 mg intravenöz infüzyonun 1 saat verilmesinden sonra, 10 nmol/ml pik plazma pamidronat konsantrasyonları elde edilir.

Her bir pamidronat disodyum dozundan sonra hayvanlarda ve insanda, benzer oranda dozlar vücutta tutulur. Böylece, pamidronatın kemikte birikimi kapasite ile sınırlı değildir ve yalnızca verilen total kümülatif doza bağlıdır.

Plazma proteinlerine bağlı olarak dolaşan pamidronat oranı nispeten düşüktür (~ % 54) ve kalsiyum konsantrasyonları patolojik olarak yükseldiğinde artar.

Biyotransformasyon:
Pamidronatın hepatik ve metabolik klerensleri minör düzeydedir. Bu nedenle PAMİDRİA, gerek metabolik düzeyde, gerekse protein bağlanma düzeyinde çok az ilaç-ilaç etkileşimi gösterir.

Eliminasyon:
Pamidronat, biyotransformasyon ile elimine olmaz ve hemen hemen yalnız böbrek yoluyla elimine edilir. İntravenöz infüzyondan sonra verilen dozun yaklaşık % 20-55'i 72 saat içinde, değişmemiş pamidronat şeklinde idrarda toplanır. Deneysel çalışmalara göre, dozun kalan kısmı vücutta tutulur. Vücutta tutulan dozun oranı doza (15-180 mg doz aralığında) ve infüzyon hızına (1.25-60 mg/saat) bağlı değildir. İdrardaki pamidronat eliminasyonu bieksponansiyeldir, zahiri yarı ömrü 1.6-27 saat civarındadır. Zahiri toplam plazma klerensi 180 ml/dakika civarındadır ve zahiri renal klerensi 54 ml/dakikadır. Pamidronatın renal klerensinin, kreatinin klerensi ile bağlantılı olma eğilimi vardır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:
Kanser hastalarında yapılan bir farmakokinetik çalışma, normal böbrek fonksiyonu olan hastalar ile hafif-orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalar arasında, pamidronatın plazma EAA'sı bakımından fark olmadığını göstermiştir. Pamidronatın EAA'sı, ciddi böbrek bozukluğu olan (kreatinin klerensi <30 ml/dakika) hastalarda, böbrek fonksiyonları normal olan hastaların (kreatinin klerensi >90 ml/dakika) yaklaşık 3 katıdır.

Karaciğer yetmezliği:
Pamidronatın farmakokinetiği, kemik metastazları riski taşıyan karaciğer fonksiyonu normal olan (n=6) ve hafif-orta şiddette karaciğer fonksiyon bozukluğu olan (n=9) erkek kanser hastalarında incelenmiştir. Her hastaya 4 saat içinde 90 mg'lık tek bir doz pamidronat disodyum verilmiştir. Normal ve hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalar arasındaki farmakokinetikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasına rağmen, fark klinik olarak ilgili bulunmamıştır. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda daha yüksek EAA (eğri altındaki alan) (% 39.7) ve C_{maks} (% 28.6) değerleri bulunmuştur. Yine de, pamidronat plazmadan hızla atılmıştır. İlacın verilmesinden 12-36 saat sonrasına kadar hastalarda ilaç seviyeleri teşhis edilememiştir. Pamidronat disodyum aylık olarak kullanıldığı için, ilaç birikmesi beklenmez. Hafif-orta şiddette karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar için PAMİDRİA dozunda herhangi bir değişiklik önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite
Pamidronatın toksisitesi i.v. uygulamadan sonra özellikle böbrekler gibi, kan akımının fazla olduğu organları direkt (sitotoksik) etkilemesi ile karakterizedir.

Üreme toksisitesi
Sıçan ve tavşanlarda yürütülen bolus intravenöz çalışmalar, tek bir intravenöz infüzyon için insanda önerilen en yüksek dozun 0.6 ila 8.3 katı dozlarda pamidronatın organojenez sırasında maternal toksisite ve embriyo/fetal etkiler oluşturduğunu saptamıştır. Pamidronatın sıçanlarda plasentayı geçebildiği ve sıçan ve tavşanlarda belirgin maternal ve non-teratojenik embriyo/fetal etkiler oluşturduğu gösterilmiş olduğundan gebelik sırasında kadınlara verilmemelidir.

Bisfosfonatlar, haftalarla yıllar arasında değişen bir süre boyunca kademeli olarak serbestlendikleri kemik matriksiyle birleşirler. Bisfosfonatın erişkin kemiğine birleşiminin miktarı ve bu nedenle sistemik dolaşıma geri salınım için mevcut miktarı, doğrudan bisfosfonat kullanımının süresi ve toplam dozla ilişkilidir. İnsanlardaki fetal risk hakkında çok sınırlı verilerin olmasına rağmen, bisfosfonatlar hayvanlarda fetal hasar oluşturmaktadır ve hayvan verileri bisfosfonatların maternal kemiğe kıyasla fetal kemiğe girişinin daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, eğer bir kadın bisfosfonat tedavisi kürünü tamamladıktan sonra gebe kalırsa teorik olarak fetusun zarar görme riski vardır (örn. iskelet anormallikleri ve başka anormallikler). Bisfosfonat tedavisinin kesilmesiyle gebe kalma arasındaki süre, kullanılan özel bisfosfonat ve uygulama yolu (orale karşı intravenöz) gibi değişkenlerin bu risk üzerindeki etkileri belirlenmemiştir.

Emziren sıçanlarda yapılan bir çalışmada, pamidronatın anne sütüne geçtiği belirlenmiştir.

Mutajenisite ve karsinojenik potansiyel
Bileşim mutajenik değildir ve karsinojenik potansiyeli de olduğu gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Flakon:
- Mannitol
- Sodyum hidroksit (pH ayarlanması için)
- Fosforik asit (pH ayarlanması için)
- Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Polivinil klorür ve polietilen (% 0.9 a/h sodyum klorür solüsyonu veya % 5 a/h dekstroz solüsyonu ile önceden doldurulmuş) infüzyon torbalarında olduğu gibi, cam şişeler ile de yapılan çalışmalarda, pamidronat disodyum ile hiçbir geçimsizlik saptanmamıştır.

Geçimsizlik olasılığını engellemek için, PAMİDRİA çözeltisi % 5 a/h dekstroz solüsyonu ile seyreltilir.

PAMİDRİA, Ringer solüsyonu gibi kalsiyum içeren solüsyonlarla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakon ısıdan korunarak, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Kullanım esnasında; % 5 dekstroz infüzyon solüsyonu ile seyreltildikten sonra 25°C'nin altında 24 saat süreyle kimyasal ve fiziksel olarak stabildir. Bununla birlikte, mikrobiyolojik açıdan düşünüldüğünde, aseptik seyreltmeyi takiben derhal kullanılması tercih edilir.

Hemen kullanılmayacak ise, kullanım öncesi bekletme koşulları ve süresi uygulayıcının sorumluluğundadır. Seyreltme sonrası total zamanda buzdolabında 2-8°C'de saklanır ve uygulama sonu 24 saati aşmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, bromobütil kauçuk tıpa üzerinde, polipropilen (PP) flip-off kap ve alüminyum kapişon ile kapatılmış, renksiz Tip-I 10 ml'lik cam flakon, 1 adet.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Uygulama öncesinde mutlaka seyreltilmelidir.
İnfüzyonda pamidronat disodyum konsantrasyonu 90 mg/250 ml'yi geçmemelidir.
Partikül gözlenirse çözeltiyi kullanmayınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pharmada İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Dem Plaza İnönü Mah. Kayışdağı Cad. No:172
34755 Ataşehir / İSTANBUL
Tel: 0216 577 80 25
Faks: 0216 577 80 24

8. RUHSAT NUMARASI

2015/296

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.04.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ