Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/55/pamex-90-mg-iv-enjeksiyon-icin-liyofilize-toz-icere
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/M05BA03

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PAMEX 90 mg İ.V. infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Liyofilize pamidronat disodyum 90 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Flakonda liyofilize toz ve rekonstitüsyon için enjeksiyonluk su içeren çözücü ampuldür.

Flakonlar, beraberinde bir çözücü ampul ile takdim edilir. Çözücü ampuller, 10 ml enjeksiyonluk su ihtiva eder.

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 PAMEX dozu her 4 haftada bir 90 mg'lık tek infüzyondur.

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

Tümöre bağlı hiperkalsemi

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

Yetişkin ve yaşlı hastalarda PAMEX'in 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.

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 PAMEX 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 PAMEX 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 PAMEX'in daha az etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Kemiğin paget hastalığı

Yetişkin ve yaşlı hastalar için bir tedavi süresi için tavsiye edilen toplam PAMEX 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:

PAMEX, asla bolus enjeksiyon şeklinde verilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). PAMEX'in kuru toz şeklinden elde edilen çözeltisi kalsiyum içermeyen bir infüzyon çözeltisi (örn. % 0.9 sodyum klorür veya % 5 glikoz çözeltisi) ile seyreltilmeli ve yavaşça infüze edilmelidir.

PAMEX'in infüzyon hızı 60 mg/saat (1 mg/dak.)'i geçmemeli ve infüzyon çözeltisindeki konsantrasyonu 90 mg/250 ml'yi aşmamalıdır. 90 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:

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

Diğer i.v. bifosfonatlarda olduğu gibi, böbrek fonksiyonlarının, örneğin serum kreatinin düzeyinin ölçümü gibi, her PAMEX dozundan önce kontrol edilmesi önerilmektedir.

Kemik metastazı ya da multipl miyelom için PAMEX 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/dak.) ila orta derecede (kreatinin klerensi 30-60 ml/dak.) böbrek fonksiyonu bozukluğunda doz ayarlamasının gerekli olmadığını göstermiştir. Bu gruptaki hastlarda 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). PAMEX ağır karaciğer bozukluğu olan hastalarda çalışılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon:

PAMEX'in çocuklarda kullanımı ile ilgili hiç bir klinik deneyim yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

PAMEX aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

• Pamidronata ya da diğer bifosfonatlara veya PAMEX'in içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık gösteren hastalarda,

• Gebelikte,

• Emziren kadınlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Hastalar uygun bir şekilde hidrate edildiklerinden emin olmak için PAMEX uygulamasından önce değerlendirilmelidir. Bu özellikle diüretik tedavi alan hastalarda önemlidir.

Standart hiperkalseminin metabolik parametreleri olan serum kalsiyum ve fosfat değerleri PAMEX 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. Ateş de (influenza benzeri belirtiler) bu alevlenmeyi artırabilir.

Böbrek yetmezliği:

PAMEX'in da dahil olduğu bifosfonatlar, böbrek fonksiyon bozuklukları ve potansiyel böbrek yetmezliği şeklinde de ortaya çıkan böbrek toksisitesi ile ilişkilendirilmişlerdir.

Başlangıç dozundan sonra ya da tek doz PAMEX'dan sonra böbrek bozukluğu, böbrek yetmezliği gelişmesi ve diyaliz bildirilmiştir. Multipl myelomlu hastalarda PAMEX ile uzun süreli tedaviyi takiben böbrek fonksiyonlarında kötüleşme de (böbrek yetmezliği dahil) bildirilmiştir.

PAMEX 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, PAMEX'in tek dozu 90 mg'ı aşmamalı ve önerilen infüzyon süresine uyulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Diğer i.v. bifosfonatlarda olduğu gibi, herbir PAMEX dozunun uygulanmasından önce serum kreatinin düzeyinin ölçülmesi gibi, böbrek fonksiyonlarının izlenmesi gerekir.

Uzun bir süre sık sık PAMEX infüzyonuna maruz kalan, özellikle önceden geçirilmiş böbrek hastalığı olan veya böbrek yetmezliği eğilimi olan hastalarda (örn; multipl miyelomu ve/veya tümöre bağlı hiperkalsemi olan hastalar) böbrek fonksiyonunun standart laboratuvar ve klinik parametreleri her bir PAMEX dozunun verilmesinden önce değerlendirilmelidir

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

PAMEX, diğer bifosfonatlarla birlikte verilmemelidir, çünkü kombine etkileri araştırılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastarda klinik veri mevcut olmadığından, bu hasta grubu için özel bir öneride bulunulamaz (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Kalsiyum ve D vitamini katkısı:

Hiperkalseminin yokluğunda, litik kemik metastazları veya multip 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:

PAMEX da dahil olmak üzere Bifosfonat 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 bifosfonatlarla tedaviden önce koruyucu diş hekimliği ile diş muayenelerini yaptırmalıdırlar.

Bu hastalar, tedavi süresince, eğer mümkün ise invasiv dental uygulamalardan uzak durmalıdırlar. Bifosfonat tedavisi esnasında, çene kemiğinde osteonekroz gelişen hastalarda, diş ameliyatları durumu kötüleştirebilir. Dental uygulamalara gereksinim duyan hastalarda, bifosfonat 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.

Kas-iskelet ağrısı:

Pazarlama sonrası deneyimde, bifosfonat alan hastalarda, ağır ve bazen kapasite kaybına neden olan kemik, eklem ve/veya kas ağrısı bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu tür bildirimler

sık değildir. Bu ilaç kategorisi PAMEX'yı (infüzyon için pamidronat disodyum) içermektedir. 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 bifosfonat kullanıldığında semptomlar tekrarlamaktadır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

PAMEX, sıkça kullanılan antikanser ajanlar ile, bir etkileşme görülmeksizin, birlikte kullanılmıştır.

Şiddetli hiperkalsemisi olan hastalarda PAMEX, kalsitonin ile kombine uygulanmış, sinerjist bir etki sonucu serum kalsiyum düzeylerinde daha hızlı bir düşme meydana gelmiştir.

PAMEX, diğer nefrotoksik potansiyeli olan ilaçlar ile birlikte kullanılacağı zaman dikkat edilmelidir.

Multipl miyelom hastalarında, PAMEX, talidomid ile kombine kullanıldığı zaman böbrek disfonksiyonu 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)

PAMEX'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

PAMEX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

PAMEX'in sıçanlarda plasentayı geçebildiği, sıçan ve tavşanlarda belirgin maternal ve non-teratojenik embriyo/fetal etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Gebe kadınlarla yapılmış uygun ve iyi-kontrollü çalışmalar yoktur ve PAMEX'in gebe kadınlarda kullanımını destekleyen klinik bir deneyim yoktur. Bu nedenle, PAMEX, gebelik sırasında kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Laktasyon dönemi

Pamidronat anne sütünde PAMEX'in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır.

PAMEX, emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Üreme yeteneği / Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar, PAMEX infüzyonunu takiben somnolans ve/veya baş dönmesi olasılığına karşı uyarılmalıdırlar. Bu durumda, 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 1-2ºC artış) ve asemptomatik hipokalsemidir.

Ateş genellikle kendiliğinden düşer ve tedavi gerektirmez.

Advers ilaç reaksiyonları, en sık görülen advers reaksiyon ilk sırada olacak şekilde sıklıklarına göre aşağıda sıralanmıştır. Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyet derecesine göre sıralanmıştır.

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 simplex 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 (parestezi, tetani), baş ağrısı, uykusuzluk, somnolans.

Yaygın olmayan:

Nöbetler, ajitasyon, baş dönmesi, letarji.

Çok seyrek:

Konfüzyon, görsel halüsinasyonlar.

Göz hastalıkları

Yaygın:

Konjunktivit

Yaygın olmayan:

Üveit (irit, iridosiklit).

Çok seyrek:

Sklerit, episklerit, ksantopsi.

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek:

Sol ventrikül yetmezliği (dispne, akciğer ödemi), aşırı sıvı yüküne bağlı konjestif kalp yetmezliği (ödem).

Vasküler hastalıklar

Yaygın:

Hipertansiyon.

Yaygın olmayan:

Hipotansiyon.

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.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan:

Akut böbrek yetmezliği.

Seyrek:

Yıkılmış varyantı içeren fokal segmental glomerulosklerosis, nefrotik sendrom.

Çok seyrek:

Daha önceden varolan böbrek hastalığının kötüleşmesi, hematüri.

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.

Bu istenmeyen etkilerin çoğu, altta yatan hastalığa bağlı olabilir.

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. PAMEX da dahil bazı bifosfonatlarla gerçekleştirilen izole çalışmalardaki bu atrial fibrilasyon insidans artışının mekanizması bilinmemektedir.

Pazarlama sonrası deneyim:

Aşağıdaki yan etkiler PAMEX'in onaylandıktan sonraki kullanımı sırasında bildirilmiştir. Bu raporların tahmin edilmeyen büyüklükteki bir popülasyondan elde edilmiş ve karışık faktörlerin konusu olmaları nedeniyle bunların sıklıklarını güvenilir şekilde tahmin etmek ya da ilaca maruziyetle olan nedensel ilişkilerini tahmin etmek olanaklı değildir.

PAMEX da dahil olmak üzere bifosfonatlarla tedavi edilen kanser hastalarında osteonekroz (özellikle çene kemiğinde) bildirilmiştir (yaygın olmayan sıklıkta). Bu hastaların çoğunda ostemiyelitin 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.

Göz enflamasyon olaylarının çok seyrek vakaları rapor edilmiştir.

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

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kemik rezorpsiyon inhibitörü

ATC kodu: M05BA03

PAMEX'in 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 bifosfonatın lokal ve direkt antirezorptif etkisi hakim, *in vitro* ve *in vivo* etki şekli olarak görülür.

Deneysel çalışmalar, tümör hücrelerinin aşılanması veya transplantasyonu sırasında veya önce verildiğinde pamidronatın tümöre bağlı osteolizi inhibe ettiğini göstermiştir.

Pamidronatın tümöre bağlı hiperkalsemi üzerine 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.

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 PAMEX kemik 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, PAMEX 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 total 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.

Herbir 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:

Pamidronat metabolize olmaz ve yalnız renal salgılanmayla elimine edilir.

Eliminasyon:

Pamidronat, biyotransformasyon ile elimine olmaz ve hemen hemen yalnız böbrek yoluyla elimine edilir. İntravenöz infüzyondan sonra verilen dozun ~ % 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 total plazma klerensi 180 ml/dak. civarındadır ve zahiri renal klerensi 54 ml/dakikadır.

Pamidronatın renal klerensinin kreatinin klerensi ile bağlantılı olma eğilimi vardır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pamidronatın hepatik ve metabolik klerensi önemli değildir. Böylece PAMEX'in hem metabolik düzeyde, hem de proteine bağlanma düzeyinde ilaç-ilaç etkileşimlerinin ihtimali azdır (yukarıya bakınız).

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/dak.) hastalarda, böbrek fonksiyonları normal olan hastaların (kreatinin klerensi > 90 ml/dak.) 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 PAMEX verilmiştir. Normal ve hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalar arasındaki farmakokinetikte istatistiki olarak anlamlı bir fark olmasına rağmen, fark klinik olarak ilgili bulunmamıştır. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda daha yüksek EAA (eğri altındaki alan) (%39,7) ve Cmax (%28,6) değerleri bulunmuştur. Yine de, pamidronat plazmadan hızla atılmıştır. İlacın verilmesinden 12-36 saat sonrasına kadar hastalarda ilaç seviyeleri teşhis edilememiştir. PAMEX aylık olarak kullanıldığı için, ilaç birikmesi beklenmez. Hafif-orta şiddette karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar için PAMEX dozunda herhangi bir değişiklik önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Pediyatrik popülasyon:

PAMEX'in çocuklarda kullanımı ile ilgili hiç bir klinik deneyim yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Pamidronatın toksisitesi i.v. uygulamadan sonra özellikle böbrekler gibi, kan akımının fazla olduğu organları direkt (sitotoksik) etkilemesi ile karakterizedir. Bileşim mutajenik değildir ve karsinojenik potansiyeli de olduğu gözlenmemiştir.

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.

Bifosfonatlar, haftalarla yıllar arasında değişen bir süre boyunca kademeli olarak serbestlendikleri kemik matriksiyle birleşirler. Bifosfonatın erişkin kemiğine birleşiminin miktarı ve bu nedenle sistemik dolaşıma geri salınım için mevcut miktarı, doğrudan bifosfonat kullanımının süresi ve toplam dozla ilişkilidir. İnsanlardaki fetal risk hakkında çok sınırlı

verilerin olmasına rağmen, bifosfonatlar hayvanlarda fetal hasar oluşturmaktadır ve hayvan verileri bifosfonatların maternal kemiğe kıyasla fetal kemiğe girişinin daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, eğer bir kadın bifosfonat tedavisi kürünü tamamladıktan sonra gebe kalırsa teorik olarak fetusun zarar görme riski vardır (örn. iskelet anormallikleri ve başka anormallikler). Bifosfonat tedavisinin kesilmesiyle gebe kalma arasındaki süre, kullanılan özel bifosfonat ve uygulama yolu (orale karşı intravenöz) gibi değişkenlerin bu risk üzerindeki etkileri belirlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Flakon:

• Mannitol,

• Fosforik asit (pH ayarı için),

Çözücü içeren ampul:

• Enjeksiyonluk su.

6.2. Geçimsizlikler

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

Geçimsizlik olasılığını engellemek için, kullanıma hazır hale getirilmiş PAMEX solüsyonu % 0.9 a/h sodyum klorür solüsyonu veya % 5 a/h glukoz solüsyonu ile seyreltilir.

Kullanıma hazır hale getirilmiş PAMEX solüsyonu, Ringer solüsyonu gibi kalsiyum içeren solüsyonlarına karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Steril enjeksiyonluk su ile sulandırılarak hazırlanmış PAMEX çözeltisi oda sıcaklığında kimyasal ve fiziksel olarak 24 saat stabildir. Bununla birlikte, mikrobiyolojik açıdan düşünüldüğünde, aseptik sulandırmayı ve seyreltmeyi takiben derhal kullanılması tercih edilir.

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tip I cam, renksiz, gri bromobütil lastik tapa, alüminyum başlıklı ve yeşil flip-off kapaklı 15 mL'lik flakon ve 10 ml enjeksiyonluk su içeren Tip I renksiz cam ampul içerir.

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.
Flakonda toz halindeki madde önce 10 ml steril enjeksiyonluk suda çözülmelidir.
Enjeksiyonluk su, flakonlarla birlikte temin edilen ampuller içinde bulunmaktadır.
Hazırlanan çözeltinin pH'sı 6.0-7.0'dır. Hazırlanan çözelti uygulanmadan önce, kalsiyum içermeyen infüzyon çözeltisi (% 0.9 sodyum klorür veya % 5 glikoz çözeltisi) ile seyreltilmelidir. Hazırlanan çözelti seyreltmek için enjektöre çekilmeden önce tozun tamamen çözünmüş olması önemlidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA HOLDİNG A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece-İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

227/60

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ