

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № П-11093/04-08-05

075/31.05.05 *[Signature]*

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

**Ramitor<sup>®</sup>** 15mg/ml, concentrate for solution for infusion  
**Памитор<sup>®</sup>** 15mg/ml, концентрат за инфузионен разтвор

### 2. Количествен и качествен състав

1 ml съдържа ramidronate disodium 15.0 mg,  
съответстващ на ramidrone acid 12.6 mg

Обем за напълване:	1ml	2ml	4ml	6ml
Съдържание на ramidronate disodium	15mg	30mg	60mg	90mg

### 3. Лекарствена форма

Концентрат за инфузионен разтвор

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Показания

Лечение на състояния, свързани с повишена остеокластна активност:

- тумор-индуцирана хиперкалциемия
- тумор-индуцирана остеолiza в случаи на костни метастази на солидни тумори и мултиплен миелом.
- деформираща остеодистрофия (синдром на Паджет).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Тумор-индуцирана хиперкалциемия

Преди започване на лечението се препоръчва интравенозно рехидратиране с физиологичен разтвор.

Препоръчителната обща доза зависи от плазменото ниво на калция преди да започне лечението.

В резултат на натрупаните клинични данни с некоригирани стойности на калция са обобщени описаните по-долу препоръчителни дозировки. Въпреки това, дозите в рамките на тези интервали са приложими и за рехидратирани пациенти, при които са налице коригирани калциеви нива със серумни протеини или албумин.

Начално плазмено ниво на калция		Обща доза	Концентрация на инфуз. р-р	Препоръчителна скорост на инфузия
mmol/l	mg% (mg/100ml)	mg	mg/ml	mg/h
до 3.0	до 12.0	30	30/125	22.5
3.0-3.5	12.0-14.0	30 до 60	30/125 60/250	22.5
3.5-4.0	14.0-16.0	60 до 90	60/250 90/500	22.5
≥ 4.0	> 16.0	90	90/500	22.5

Обикновено, значително понижаване на серумните нива на калция се наблюдава между 24-48 h след започване на лечението със значимо понижение (нормализиране) между третия и седмия ден. В случай, че отново се появи хиперкалциемия или, ако серумното ниво на калций не се понижи в рамките на два дни, лечението може да се повтори, като се съблюдават правилата на дозиране, до постигане на успех. Според клиничните резултати, може да се обобщава, че ефектът на Pamitor® отслабва с нарастване броя на приложенията му.

Общата доза може да се приложи или като еднократна доза, или разделена в няколко инфузии в продължение на 2 до 4 последователни дни. Максималната доза за един курс на лечение (както за първоначален, така и за повторен) е 90 mg. Според съществуващите данни приложението на по-високи дози не води до по-голям клиничен успех при лечението.

#### Пациенти с бъбречни увреждания

При проведеното фармакокинетично проучване при карциномно болни пациенти с нормална или нарушена бъбречна функция е било установено, че не се налага коригиране на дозата при лека (креатининов клирънс 61-90 ml/min) до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-60 ml/min). При такива пациенти, скоростта на инфузия не трябва да надвишава 90 mg/ 4 h (приблизително 20-22 mg/h). Pamitor® не трябва да се назначава при пациенти с остра бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min), с изключение на случаите на животозастрашаваща тумор-индуцирана хиперкалциемия, където евентуалната полза от лечението надвишава потенциалния риск.

Подобно на други i.v. прилагани бифосфонати, преди всяка доза Pamitor® се препоръчва мониториране на бъбречните показатели, например определяне на серумния креатенин. При пациенти, приемащи Pamitor® за костни метастази и с признаци на влошаване на бъбречната функция, лечението с Pamitor® трябва да се преустанови до възстановяване на бъбречната функция в рамките на 10% от изходната.

#### Костни метастази и мултиплен миелом

Препоръчителната доза за лечение на костни метастази и мултиплен миелом е еднократно приложение (инфузия) на 90 mg Pamitor® на всеки 4 седмици.



При пациенти с костни метастази, които едновременно провеждат химиотерапия през интервали от три седмици, Pamitor® може също да се прилага на интервали от три седмици.

Показание	Лечебна схема	Инфузионен разтвор (mg/ml)	Скорост на инфузия(mg/h)
костни метастази	90 mg/2h на всеки 4 седмици	90/250	45
мултиплен миелом	90 mg/2h на всеки 4 седмици	90/500	22.5

### Синдром на Паджет

Препоръчителната обща доза за един курс на лечение с Pamitor® е 180 - 210 mg. Тя може да бъде назначена в 6 единични дози от 30 mg, веднъж седмично (общо 180 mg) или в 3 единични дози от 60 mg през седмица. Ако се прилагат единични дози от 60 mg, препоръчва се да се започне с начална доза от 30mg (обща доза в този случай е 210mg), тъй като при първата инфузия често се появяват грипоподобни симптоми. Тази схема на приложение (без началната доза) може да се повтаря през интервали от 6 месеца до постигане на ремисия или поява на релапс на заболяването.

Лечебна схема	Дозировка	Инфузионен разтвор (mg/ml)	Скорост на инф. (mg/h)
обща доза 180 mg	6 x 30 mg веднъж седмично, 6 седмици	30/≥ 250-500	15
обща доза 210 mg	Първоначално 30 mg, а след това – 3 x 60 mg през интервали от две седмици	30 или 60/≥ 250-500	15
повторение на всеки 6 месеца; обща доза 180mg	3 x 60 mg през интервали от два месеца	60/500	15

### Чернодробни увреждания

При проведено фармакокинетично проучване е било установено, че при пациенти със слаби до средностепенни нарушения на чернодробните функции не е необходимо коригиране на дозата (Виж 5.2. Фармакокинетични свойства).

### Начин на употреба и продължителност на приложение

За бавна венозна инфузия, разреден с физиологичен разтвор или 5% разтвор на глюкоза.

Pamitor® не трябва да се назначава като bolus i.v. инжекция.

Скоростта на инфузия не трябва да надвишава 60 mg/h (1mg/min), а концентрацията на Pamitor® в инфузионния разтвор не бива да бъде по-голяма от 90 mg/ 250 ml. Обикновено, доза от 90 mg трябва да се прилага, като двучасова инфузия.

При пациенти с мултиплен миелом и пациенти с тумор-индуцирана хиперкалциемия се препоръчва да се приложат 90 mg с максимална концентрация на инфузионния разтвор 90 mg/500 ml и продължителност на инфузия 4 h, което съответствува на скорост на инфузия 22.5 mg/h.

За осигуряване на по-слаба реакция при пробождане, канюлата трябва да се вкара внимателно във венозен съд с относително голям размер.

Поради липса на достатъчно опит, приложението на Pamitor® се препоръчва само при възрастни пациенти.

Pamitor® не трябва да се прибавя към инфузионни разтвори, съдържащи калций. Да се използват само прясно приготвени и бистри разтвори!

#### 4.3 Противопоказания

Данни за свръхчувствителност към натриев памидронат или други бифосфонати.

Няма натрупан опит с приложение при деца.

Особено внимателно трябва да се прилага при пациенти с напреднала бъбречна недостатъчност (със стойности на серумния креатинин двойно по-високи от нормалните, виж “Дозировка”).

#### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

След започване на лечение с Pamitor® трябва да се проследяват серумните концентрации на електролити, калций и фосфати.

Трябва редовно да се провежда лабораторно и клинично изследване на бъбречните функции при пациенти на лечение с Pamitor®, особено на тези с хиперкалциемия или с данни за наличие на бъбречно заболяване.

Pamitor® не трябва да се прилага при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min), с изключение на случаите на живото-застрашаваща тумор-индуцирана хиперкалциемия, където ползата от лечението превишава потенциалния риск.

При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност не могат да се правят специфични препоръки поради липса на натрупан клиничен опит.

Поради наличие на риск от клинично значимо влошаване на бъбречната функция, което може да прогресира до бъбречна недостатъчност, еднократните дози Pamitor® не трябва да превишават 90 mg при строго спазване на препоръчителното време за инфузия (Виж т.4.2).

Подобно на други i.v. бифосфонати се препоръчва бъбречно изследване, например, измерване на серумния креатинин преди прилагане на всяка доза Pamitor®.

При пациенти със сърдечни заболявания, особено в напреднала възраст, допълнително натоварване с натриев хлорид може да предизвика сърдечна недостатъчност (левокамерна недостатъчност или декомпенсирана сърдечна



недостатъчност). Треската (грипоподобни симптоми) също може да допринесе за подобно влошаване.

На пациенти с костни заболявания на Паджет, които са изложени на риск от дефицит на калций и витамин D, трябва да се дават калций и витамин D, за да се сведе до минимум рискът от хипокалциемия.

Поради електролитните промени, свързани с развитието на хиперкалциемия и нейното лечение, може да се наблюдават спастични състояния.

Ramitor® не трябва да се назначава, като bolus i.v. инжекция, защото твърде високи концентрации може да предизвикат сериозни локални реакции и тромбоза.

Ето защо, Ramitor® трябва винаги да се разрежда и да се прилага, като бавна интравенозна инфузия (виж ”Дозировка, начин и продължителност на приложение”). Ramitor® не трябва да се прибавя към инфузионни разтвори, съдържащи калций.

Артериалното инжектиране трябва да се избягва.

При всички манипулации трябва да се има предвид опасността от микробно замърсяване.

#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Ramitor® е прилаган заедно с онкологични лекарствени продукти, без да са наблюдавани никакви взаимодействия.

Ramitor® е назначаван в комбинация с калцитонин при пациенти с тежка степен на хиперкалциемия, при което са наблюдавани синергичен ефект и бързо понижаване на серумната концентрация на калций.

Изисква се повишено внимание при едновременно приложение на Ramitor® с други потенциално нефротоксични продукти. При болни с мултиплен миелом, рискът от бъбречна дисфункция може да се повиши, когато Ramitor® се използва в комбинация с талидомид.

Ramitor® не трябва да се прилага едновременно с други бифосфонати, тъй като съвместните им ефекти не са достатъчно добре проучени.

#### 4.6 Бременност и кърмене

При проведените с опитни животни проучвания, не е бил установен отрицателен ефект на натриевия памидронат по отношение на зародиша и/или плода, както и по отношение на основната репродуктивна способност или фертилитета. Наблюдаваният при плъхове пролонгиран процес на раждане, както и ниската степен на преживяемост на новородените, вероятно се дължат на пониженото серумно ниво на калций при майката. При бременни плъхове е било установено, че Ramitor® може да преминава през плацентарната бариера и да кумулира в костите на плода така, както при възрастните животни.

Има изключително ограничен клиничен опит (един случай) с доказателства за приложението на Ramitor® при бременни жени. Ето защо, не се препоръчва



приложението на продукта по време на бременност, с изключение на случаите на животозастрашаваща хиперкалциемия.

Няма натрупан клиничен опит, свързан с приложението на Pamitor® по време на кърмене. Тъй като при проведено проучване със сучещи плъхове е било установено, че Pamitor® преминава в майчиното мляко, кърменето трябва да се избягва по време на лечение с този продукт.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Рядко, след инфузионно приложение на Pamitor®, може да се проявят обърканост и/или световъртеж. В тези случаи пациентът не трябва да шофира, да работи с потенциално опасни машини и е необходимо да се въздържа от каквито и да било други дейности, където пониженото внимание може да е опасно.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Обикновено нежеланите реакции са незначителни и преходни. Най-често срещани са асимптоматична хипокалциемия и треска (повишаване на телесната температура с повече от 1°C, което се проявява най-вече по време на първото приложение и персистира най-много 48 h). Повишаването на телесната температура не изисква лечение.

Симптоматичната хипокалциемия е рядко срещана.

Категории за честота: много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), нечести (>1/1000, <1/100), редки (>1/10 000, <1/1000), много редки (<1/10000, в т.ч. изолирани случаи).

##### *Общи реакции*

много чести: треска и грипоподобни симптоми, понякога придружени с физическо неразположение, студени тръпки, умора и зачервяване.

##### *Локални реакции*

чести: реакции около мястото на пункция - болка, зачервяване, подуване, уплътняване, флебит, тромбофлебит.

##### *Двигателна система*

чести: преходни болки в костите (по-силни при заболяване на Паджет), артралгия, миалгия, генерализирана болка.

нечести: мускулни крампи.

##### *Стомашно-чревен тракт*

чести: гадене, повръщане

редки: анорексия, коремна болка, диария, обстипация, диспепсия.

много редки: гастрит

##### *Централна нервна система*

чести: главоболие



нечести: двигателна възбудимост, обърканост, световъртеж, безсъние, сънливост, летаргия.

Изолирани случаи: симптоматична хипокалциемия (парестезия, тетания, спазми).

много редки: зрителни халюцинации

#### *Кръвоносна система*

чести: лимфоцитопения

редки: левкопения

много редки: тромбоцитопения. Има съобщение за единичен случай на остра лимфобластна левкемия. Не е изяснено, обаче, до каква степен е съществувала причинно-следствена връзка с лечението.

#### *Сърдечносъдова система*

Нечести: хипотония, хипертония.

много редки: левокамерна сърдечна недостатъчност (диспнея, белодробен оток), конгестивна недостатъчност (едем), предизвикана от хиперхидратация.

#### *Бъбреци*

Редки: огнищна сегментна гломерулосклероза, включително с колапс, нефритен синдром.

Много редки: хематурия, остра бъбречна недостатъчност, влошаване на съществуващо бъбречно заболяване.

#### *Кожа*

Нечести: екзантем, пруритус

#### *Сензорни органи*

много редки: конюнктивит, увеит, ирит, иридоциклит, склерит, еписклерит, ксантопсия.

#### *Други*

Нечести: алергични реакции, включително анафилактични реакции, бронхоспазъм/ диспнея, едем на Квинке (ангионевротичен оток).

много редки: анафилактичен шок, реактивация на херпес симплекс и херпес зостер.

#### *Промени в биохимичните показатели*

много чести: хипокалциемия, хипофосфатемия

чести: хипомагнезиемия

редки: хиперкалиемия, хипокалиемия, хипернатриемия

Много рядко се съобщава за случаи на остеонекроза (предимно на челюстта) при пациенти, лекувани с бифосфонати. Повечето от пациентите са имали признаци на локална инфекция, включително остеомиелит и анемия, абнормни стойности на чернодробните функции, повишени серумни концентрации на креатинин и урея.

За много от тези нежелани реакции не може да бъде открита причинно-следствената връзка; възможно е те да са свързани с основното заболяване.



#### 4.9. Предозиране

Пациенти, на които е приложена доза по-висока от препоръчителната, трябва да бъдат внимателно мониторирани. В случай на клинично установена хипокалциемия с парестезия, тетания и хипотензия, състоянието може да се подобри с включване на инфузия с калциев глюконат.

### 5 Фармакологични данни

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитор на костната резорбция;  
АТС код: M05BA03

Динатриевият памидронат е високо ефективен инхибитор на остеокластната костна резорбция. *In vitro* той се прикрепва здраво към повърхността на кристалите на хидроксилapatит и инхибира тяхното образуване и разтваряне. Възможно е, инхибирането *in vivo* на остеокластната костна резорбция, поне отчасти да е резултат от свързването с минералната част на костната тъкан.

Ramitor® има достъп до остеокластните прекурсори на повърхността на костната тъкан и така затруднява превръщането им в зрели абсорбиращи остеокласти. Локалният и директният антирезорбтивен ефект, обаче, изглежда са преобладаваща част от ефективността на свързаните с костите бифосфонати *in vitro* и *in vivo*.

При проведените клинични проучвания е било установено, че Ramitor® инхибира тумор-индуцираната остеолиза, ако се приложи преди или едновременно с инокулацията или трансплантацията на туморни клетки.

Понижаване на нивото на серумния калций и екскрецията на калций, фосфати и хидроксипролин в урината са биохимични показатели за ефект на инхибиране на тумор-индуцирана остеолиза и, особено, на тумор-индуцирана хиперкалциемия.

Нормализирането на плазмените нива на калция може да доведе до нормализиране и на плазменото ниво на паратиреоидния хормон (ПТХ), понижено от хиперкалиемията на достатъчно рехидратирани пациенти.

При проведените клинични проучвания е било установено, че редица пациенти с костни метастази са получили трайно облекчаване на болките в костите след лечение с Ramitor®, което позволява редуциране на приема на аналгетици. Приложен в комбинация със стандартната противотуморна терапия, Ramitor® предизвиква забавяне на развитието на костни метастази. В допълнение, радиологично доказани признаци на стабилизиране и склерозизиране могат да се появят в 11-17 % от случаите с остеолитични костни метастази, които не се поддават лесно на лечение с цитотоксична и хормонална терапия.

Синдромът на Паджет, който се характеризира с локални участъци на костна резорбция и осцификация с качествени промени в повторното изграждане на костта, реагира добре на лечението с Ramitor®. С костни сцинтиграфии понижаване на хидроксипролина в урината, чрез намаляване на алкалната





фосфатаза в серума и чрез симптоматично подобряване, възстановяването може да бъде клинично и биохимично установено.

Подобно на други бифосфонати, при Pamitor<sup>®</sup> са наблюдавани ефекти върху структурните изменения на костта, като остеопороза, но те са били установени само при открити клинични проучвания или проучвания, включващи малък брой пациенти.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Общи свойства

Динатриевият памидронат има голям афинитет към калциращата се тъкан. Пълно елиминиране на Pamitor<sup>®</sup> от организма не е могло да бъде наблюдавано при проведените проучвания. Ето защо, калциращата се тъкан се разглежда като място на "очевидно елиминиране".

### Абсорбция

Pamitor<sup>®</sup> се прилага чрез венозна инфузия, като лекарството е абсорбирано напълно след края на инфузията.

### Разпределение

След началото на инфузията, плазмената концентрация на Pamitor<sup>®</sup> се повишава бързо, както и бързо се понижава след прекратяване на инфузията. Привидният плазмен полуживот във фаза на разпределение е около 0.8 h. Концентрации при стационарно състояние (steady state) се получават при инфузии с продължителност повече от 2-3 h. Максимални плазмени концентрации от порядъка на 10 nmol/l Pamitor<sup>®</sup> се достигат след венозна инфузия на 60 mg в продължение на 1 h.

Плазменият клирънс е приблизително 180ml/min.

Установено е, че при опитни животни и хора, след всяко приложение на динатриев памидронат в организма се задържа еднакъв процент. Ето защо, натрупването на Pamitor<sup>®</sup> в костите няма ограничен капацитет, а зависи само от приложената обща кумулативна доза.

Количеството Pamitor<sup>®</sup> в кръвообръщението, свързано с плазмените протеини, е относително ниско (около 54 %) и нараства при патологично повишаване на концентрацията на калций.

### Елиминиране

При проведените проучвания с опитни животни е установено, че чернодробното метаболитно елиминиране на динатриев памидронат е незначително, и че той се екскретира почти изцяло чрез бъбреците. След венозна инфузия, приблизително 20 - 55 % от дозата може да бъде открита в непроменен вид в урината за 72 h. Съобразно часовия график на експерименталните проучвания, остатъкът от дозата остава в организма. Процентът на задържания в организма Pamitor<sup>®</sup> зависи както от дозата (в интервал от 15 до 180 mg), така и от скоростта на инфузия (в интервал от 1.25 до 60 mg/h). По време на бъбречната екскреция на Pamitor<sup>®</sup> се наблюдават две фази на елиминиране с полуживот около 1.6 и 72 h. Стойностите на бъбречния клирънс са приблизително 54 ml/min, като



съществува тенденция на корелация между бъбречния и креатининовия клирънс.

Чернодробната и метаболитната екскреция на динатриев памидронат са незначителни. Поради това, Pamitor<sup>®</sup> притежава само малък потенциал за взаимодействие с други лекарствени продукти, както по отношение на метаболизма, така и по отношение на свързването с плазмените протеини.

#### Чернодробна недостатъчност

Фармакокинетичните особености на динатриевия памидронат са били обект на проучване при мъже със злокачествени заболявания и с риск от костни метастази, с нормална чернодробна функция (n = 6) и със слаба до умерена дисфункция (n = 9). На всеки пациент е направена 4 часова инфузия с еднократна доза от 90 mg Pamitor. Въпреки, че е установена статистически значима разлика във фармакокинетиката на пациенти с нормална, сравнено с тази на пациенти с понижена чернодробна функция се счита, че тази разлика няма клинична значимост. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат по-високи средни стойности (39.7 %) на площта под кривата плазмена концентрация/ време (AUC) и максимална плазмена концентрация (C<sub>max</sub>) (28.6 %). Плазменият клирънс е понижен (26.7%). Въпреки това, динатриевият памидронат се елиминира бързо от плазмата. 12 до 30 h след инфузията, при пациентите не се наблюдават следи от лекарството. Кумулиране не може да се очаква, тъй като Pamitor<sup>®</sup> се назначава веднъж месечно. При пациенти с леко до средно отклонение в чернодробната функция, не се препоръчва промяна на режима на дозиране (виж 4.2. Дозировка, начин и продължителност на приложение).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Токсичността на Pamitor<sup>®</sup> след венозно приложение се характеризира с директни (цитотоксични) ефекти върху органите с богато кръвоснабдяване, особено бъбреците. Лекарството няма мутагенен ефект и до момента няма доказан карциногенен потенциал.

## **6 Фармацевтични данни**

### **6.1 Помощни вещества**

натриев хлорид 9 mg/ml, натриев хидроксид 4.3 mg, вода за инжекции 1 ml.

### **6.2 Физико-химични несъвместимости**

Pamitor<sup>®</sup> не трябва да се добавя към калций съдържащи венозни инфузии, поради вероятност от образуване на комплекси.

### **6.3 Срок на годност**

36 месеца



Ефективността на прясно приготвените разтвори с физиологичен разтвор или 5% разтвор на глюкоза се запазва в продължение на 24 h при температура 2 - 8° C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да бъде прилаган непосредствено след разреждане.

#### 6.4 Специални инструкции за съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

#### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ампули от полиетилен без добавки

Ампули от безцветно стъкло с точка за отваряне (тип 1)

Големина на опаковката: 1 и 4 x 1ml  
1 и 4 x 2ml  
1 и 4 x 4ml  
1 и 4 x 6ml

#### 6.6 Начин на приложение лекарствения продукт

Виж точка 4.2.

#### 7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Torrex Pharma GmbH,  
Lange Gasse 76/12  
A- 1080 Vienna, Austria

#### 8. Име и адрес на производителя:

Torrex Pharma GmbH,  
Lange Gasse 76/12  
A- 1080 Vienna, Austria

#### 9. Регистрационен номер

#### 10. Дата на първо разрешаване/ подновяване на разрешението за употреба

#### 11. Дата на последна редакция на текста

Октомври, 2002

