

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MENEDRON-L 15 mg i.v enjeksiyon için liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Pamidronat disodyum 15 mg

Yardımcı maddeler:

Mannitol 185 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Flakonda toz ve rekonstitüsyon için enjeksiyonluk su içeren çözücü ampuldür.

Flakonlar, beraberinde çözücü ampul ile takdim edilir. Çözücü ampuller, 5 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 MENEDRON dozu her 4 haftada bir 90 mg'lık tek infüzyondur.

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

Tümöre bağlı hiperkalsemi:

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

Yetişkin ve yaşlı hastalarda MENEDRON'un bir tedavi süresinde kullanılacak toplam dozu, hastanın tedavi öncesi serum kalsiyum düzeylerine bağlıdır. Aşağıdaki tablo, 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/l)	(% 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	>16.0	90

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

Genellikle pamidronat disodyum uygulandıktan 24-48 saat sonra serum kalsiyum düzeylerinde 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 MENEDRON'un daha az etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Kemiğin paget hastalığı:

Yetişkin ve yaşlı hastalar için bir tedavi süresi için tavsiye edilen toplam MENEDRON 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 ulaşınca kadar ve relaps oluştuğunda tekrar edilebilir.

Uygulama şekli:

MENEDRON, asla bolus enjeksiyon şeklinde verilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyanları ve önlemleri). MENEDRON'un kuru toz şeklinden elde edilen çözeltisi kalsiyum içermeyen bir infüzyon çözeltisi (örn. %0.45'lik ve %0.9'lik sodyum klorür veya %5'lik dektroz çözeltisi) ile seyreltilmeli ve yavaşça infüze edilmelidir. MENEDRON, kalsiyum veya Ringer solüsyonu gibi divalent katyon içeren diğer solüsyonlar ile karıştırılmamalıdır. MENEDRON, diğer ilaçlardan farklı bir damar yolundan, tek başına verilmelidir.

MENEDRON'un infüzyon hızı 60 mg/saat'i (1 mg/dak.) 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:

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

Diğer i.v. bisfosfonatlarda olduğu gibi, böbrek fonksiyonlarının, örneğin serum kreatinin düzeyinin ölçümü gibi, her MENEDRON dozundan önce kontrol edilmesi önerilmektedir. Kemik metastazı ya da multipl miyelom için MENEDRON kullanan ve böbrek fonksiyonlarında bozulma görülen hastalarda tedavi, böbrek fonksiyonları başlangıç değerinin %10 yakınına 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 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 ağır karaciğer bozukluğu olan hastalarda çalışılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bu nedenle, ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda MENEDRON dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

MENEDRON'un pediyatrik hastalarda etkililiği ve güvenliliğine ilişkin sınırlı veri mevcut olduğundan, çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

MENEDRON aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MENEDRON, 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 MENERON uygulamasından önce değerlendirilmelidir. Bu özellikle diüretik tedavi alan hastalarda önemlidir.

Standart hiperkalseminin metabolik parametreleri olan serum kalsiyum, fosfat, magnezyum ve potasyum değerleri MENERON 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:

Pamidronatın 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 myelomlu hastalarda pamidronat ile uzun süreli tedaviyi takiben böbrek fonksiyonlarında kötüleşme de (böbrek yetmezliği dahil) bildirilmiştir.

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

Klinik açıdan önemli olan, böbrek yetmezliğine neden olabilen böbrek fonksiyonlarının bozulması riskine bağlı olarak, MENERON'un 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 MENERON dozunun uygulanmasından önce serum kreatinin düzeyinin ölçülmesi gibi, böbrek fonksiyonlarının izlenmesi gerekir.

Uzun bir süre sık sık MENERON 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 MENERON dozunun verilmesinden önce değerlendirilmelidir.

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

MENEDRON, diğ er bisfosfonatlarla birlikte verilmemelidir, ç unku kombine etkileri araştırılmamıştır.

Karaciğ er bozukluğ u:

Ağır karaciğ er bozukluğ u olan hastalarda klinik veri mevcut olmadığ undan, bu hasta grubu için özel bir öneride bulunulamaz; ancak MENEDRON bu hastalara verilirken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 5.2. Farmakokinetik zellikler).

Gebelik ve emzirme:

MENEDRON, 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 yokluğ unda, litik kemik metastazları veya multipl miyelomu baskın olan ve kalsiyum D vitamini eksikliğ i riski taşıyan hastalar ve kemiğ in paget hastalığ u olan hastalarda, hipokalsemi riskini en aza indirmek için oral olarak kalsiyum ve D vitamini katkısı verilmelidir.

Çene kemiğ i osteonekrozu:

Pamidronat da dahil olmak üzere bisfosfonat içeren tedavi kuru alan kanserli hastalarda çene kemiğ inde osteonekroz bildirilmiştir. Bu hastaların çoğ u kemoterapi ve kortikosteroid de alan hastalardır. Birçok hastada osteomiyelitin de dahil olduğ u lokal enfeksiyon semptomları görülmüştür.

Pazarlama sonrası deneyim ve bu konudaki literatür, çene kemiğ i 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) dayandığ ını ileri sürmektedir.

Kanser hastaları iyi oral hijyeni sürdürmeli ve bisfosfonatlarla tedaviden önce koruyucu diş hekimliğ i ile diş muayenelerini yaptırılmalıdır.

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

Atipik femur kırıkları:

Uzun süreli osteoporoz tedavisi gören hastalar başta olmak üzere, bisfosfonat tedavisi sırasında atipik subtrokanterik ve diafizal femur kırıklarının grldğ u bildirilmiştir. Bu transvers veya kısa oblik kırıklar, kk trokanterden suprakondiler kısma kadar, femurun herhangi bir bölgesinde meydana gelebilir. Bu kırıklar, minimum düzeyde travma sonrasında, kimi zaman da travma olmaksızın oluşur. Bazı hastalarda, komplet femur kırığ u meydana gelmeden haftalar, hatta aylar önce, genellikle stres kırıklarının görüntülenme özellikleri ile ilişkilendirilen uyluk veya kasık aę rısı görülür. Kırıklar oğ unlukla bilateral olduğ undan, devam eden femur cisim kırığ u olan ve MENEDRON tedavisi verilen hastalarda kontralateral femur da muayene edilmelidir. Bu kırıkların iyileşme düzeylerinin kötü olduğ u bildirilmiştir. Atipik femur kırığ u şüphesi olan hastalarda, yarar ve risk değ erlendirmesi yapılarak,

MENEDRON tedavisi sonlandırılmalıdır. Pamidronat ile tedavi edilen hastalarda atipik femur kırıkları bildirilmiş olup, kırıkların oluşumunda MENEDRON tedavisinin rolü kesin olarak bilinmemektedir.

MENEDRON 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, pamidronat dahil 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.

Yardımcı maddeler:

MENEDRON 185 mg mannitol içermektedir. Kullanım yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Dikkate alınması gereken, gözlemlenmiş etkileşimler:

Şiddetli hiperkalsemi olan hastalarda pamidronat, kalsitonin ile kombine uygulanmış, sinerjistik bir etki sonucu serum kalsiyum düzeylerinde daha hızlı bir düşme meydana gelmiştir.

Dikkate alınması gereken, beklenen etkileşimler:

MENEDRON, diğer nefrotoksik potansiyeli olan ilaçlar ile birlikte kullanıldığı zaman dikkat edilmelidir.

Multipl miyelom hastalarında, MENEDRON, 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

Pamidronatın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Yapılan hayvan çalışmaları, teratojenite açısından kesin bir kanıtı rastlanmamıştır (Bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri). Pamidronat, kalsiyum homeostazı üzerinde farmakolojik bir etki sergileyerek, fetus ve yenidoğan için bir risk teşkil edebilir. Hayvanlarda tüm gebelik süresince kullanıldığında, pamidronatın, özellikle uzun kemiklerde açışal çarpıklığa yol açarak, kemik mineralizasyon bozukluğuna neden olduğu saptanmıştır.

İnsanlarda pamidronatın muhtemel riski kesin olarak bilinmediğinden, MENEDRON'un 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 yolu total 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 / Fertilité

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar, MENEDRON 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 1-2°C 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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ 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, lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anafilaktoit reaksiyonları da kapsayan alerjik reaksiyonlar, bronkospazm/dispne, Quincke (anjiyonörotik) ödemi

Çok seyrek: Anafilaktik 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), interstiyel 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

Bilinmiyor: Şiddetli ve zaman zaman kemik, eklem ve/veya kaslarda ağrı, çene osteonekrozu (ONJ). pamidronat 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 glomerülosklerosis, nefrotik sendrom

Çok seyrek: Daha önceden varolan 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 kızanklığın eşlik ettiği influenza benzeri belirtiler

Yaygın: İnfüzyon yerinde reaksiyonlar (ağrı, kızamıklık, 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 da dahil bazı bisfosfonatlarla gerçekleştirilen izole çalışmalardaki bu atrial fibrilasyon insidans artışının mekanizması bilinmemektedir.

Çene osteonekrozu: Pamidronat da dahil olmak üzere bisfosfonatlarla tedavi edilen kanser hastalarında osteonekroz (özellikle çene kemiğinde) bildirilmiştir. 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, koagtilopati, 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 (TUFAM)'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:

MENEDRON'un 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 direkt antirezorptif etkisi hakim, *in vitro* ve *in vivo* etki şekli olarak görülür.

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Kemik rezorpsiyon inhibitörü
ATC kodu: M05BA03

DeneySEL çalışmalar, tümör hücrelerinin aşılınması 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.

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 MENEDRON kemik metastazı 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, MENEDRON ile tedaviye iyi cevap alınır. Hastalığın klinik ve biyokimyasal olarak iyileşmesi kemik sintigrafisi, idrardaki hidroksiprolin 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.

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 minor düzeydedir. Bu nedenle Menedron, gerek metabolik düzeyde gerekse protein bağlama düzeyinde çok az ilaç-ilaç etkileşimi potansiyeli gösterir.

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 biekspansiyeldir, 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

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 pamidronat 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. Menedron aylık olarak kullanıldığı için, ilaç birikmesi beklenmez. Hafif-orta şiddette karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar için Menedron 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 yürütölen 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: Bileşik mutajenik değildir ve karsinojenik potansiyeli olduğu gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Flakon:

- Mannitol 185 mg

Çözelti içeren ampul:

- Enjeksiyonluk su 5 ml

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik olasılığını engellemek için, kullanıma hazır hale getirilmiş Menedron çözeltisi %0.45'lik ve %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi veya %5'lik dektroz çözeltisi ile seyreltilir.

Kullanıma hazır hale getirilmiş Menedron çözeltisi, Ringer çözeltisi gibi kalsiyum içeren çözeltilerine karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklanmalıdır.

Hazırlandıktan sonra hemen kullanılmayacak ise, kullanım öncesi bekletme koşulları ve süresi uygulayıcının sorumluluğundadır. Steril enjeksiyonluk su ile sulandırılarak hazırlanmış pamidronat çözeltisi buzdolabında (2-8°C'de) 24 saate kadar saklanabilir. Bununla birlikte mikrobiyolojik açıdan düşünüldüğünde, aseptik sulandırmayı ve seyreltmeyi takiben derhal kullanılması tercih edilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

4 flakon + 5 ml'lik çözücü içeren 4 ampul
Gri kauçuk tıpalı, alüminyum başlıklı, renksiz şeffaf cam flakonlarda bulunmaktadır.

Solvent, Tip I renksiz cam ampullerde bulunmaktadır.

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 5 ml veya 10 ml steril enjeksiyonluk suda çözülmelidir. Enjeksiyonluk su, flakonlarla birlikte temin edilen ampuller içinde bulunmaktadır. Hazırlanan çözeltinin pH'sı 6.0-7.0'dir. Hazırlanan çözelti uygulanmadan önce, kalsiyum içermeyen infüzyon çözeltisi (%0.45'lik veya %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi veya %5'lik dekstroz çözeltisi) ile seyreltilmelidir. Hazırlanan çözeltiyi seyreltmek için enjektöre çekilmeden önce tozun tamamen çözünmüş olması önemlidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.
Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok., Pak İş Merkezi No: 5/1
34349 Gayrettepe, İstanbul
Tel: 0212 337 38 00

8. RUHSAT NUMARASI

209/95

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.12.2006

Ruhsat yenileme tarihi: 10.05.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-