

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pamidronate medac 3 mg/ml,
Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku obsahuje 3 mg dinatrii pamidronas odpovídající acidum pamidronicum 2,527 mg.

1 injekční lahvička s 5 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku obsahuje 15 mg dinatrii pamidronas.

1 injekční lahvička s 10 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku obsahuje 30 mg dinatrii pamidronas.

1 injekční lahvička s 20 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku obsahuje 60 mg dinatrii pamidronas.

1 injekční lahvička s 30 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku obsahuje 90 mg dinatrii pamidronas.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.
Čirý, bezbarvý roztok prostý viditelných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba stavů spojených se zvýšenou aktivitou osteoklastů.

Hyperkalcémie vyvolaná tumory

Osteolytické léze u pacientů s kostními metastázami karcinomu prsu

Stadium III mnohočetného myelomu

4.2 Dávkování a způsob podání

Pamidronate medac 3 mg/ml je koncentrát pro přípravu infuzního roztoku a před použitím musí být naředěn roztokem, který neobsahuje kalcium (0,9% chlorid sodný nebo 5% glukóza). Získaný roztok musí být podáván pomalu. (viz také bod 4.4).

Informace o kompatibilitě s jinými infuzními roztoky viz bod 6.6.

Rychlost infuze by neměla přesáhnout 60 mg/h (1 mg/min) a koncentrace pamidronátu dvojsodného v infuzním roztoku by neměla být vyšší než 90 mg/250 ml. Dávka 90 mg se obvykle podává v 250 ml infuzního roztoku jako dvouhodinová infuze. U pacientů s mnohočetným myelomem a u pacientů s hyperkalcémií vyvolanou tumory se doporučuje dávka 90 mg v 500 ml infuzního roztoku podaná za 4 hodiny. Infuzní kanyla by měla být

opatrně zavedena do relativně široké žíly, aby se minimalizovaly lokální reakce v místě aplikace. Pamidronát dvojsodný by měl být podáván pod dohledem lékaře v zařízení umožňujícím sledovat jeho klinické a biochemické účinky.

Používejte pouze čerstvě připravené a čiré roztoky!

Dospělí a starší pacienti

Hyperkalcémie vyvolaná tumory:

Před léčbou nebo v průběhu léčby se doporučuje rehydratovat pacienty 0,9% roztokem chloridu sodného (viz bod 4.4).

Celková dávka pamidronátu dvojsodného jednoho léčebného cyklu závisí na pacientově počáteční hladině sérového kalcia. Následující návod se řídí klinickými údaji pro neupravené hodnoty kalcia. Nicméně dávky udané pro jednotlivá rozmezí plazmatických hladin kalcia platí také pro hodnoty kalcia upravené na sérovou koncentraci proteinů nebo albuminu u rehydratovaných pacientů.

Tabulka 1

Počáteční plazmatická hladina kalcia		Doporučená celková dávka pamidronátu dvojsodného	Koncentrace infuzního roztoku	Maximální rychlost infuze
(mmol/l)	(mg %) (mg/100 ml)	(mg)	mg/ml	mg/h
< 3,0	< 12,0	15 – 30	30/125	22,5
3,0 – 3,5	12,0 – 14,0	30 – 60	30/125 60/250	22,5
3,5 – 4,0	14,0 – 16,0	60 – 90	60/250 90/500	22,5
> 4,0	> 16,0	90	90/500	22,5

Celková dávka pamidronátu dvojsodného může být podána buď v jedné, nebo několika infuzích v průběhu 2 až 4 následujících dnů. Maximální dávka v jednom léčebném cyklu (jak prvním, tak opakovaném) je 90 mg. Vyšší dávky nezlepšily klinickou odpověď.

Významný pokles sérové koncentrace kalcia je obecně pozorován za 24 až 48 hodin po podání pamidronátu dvojsodného a normalizace hladiny kalcia obvykle nastává v rozmezí 3 až 7 dnů. Pokud není v tomto časovém období dosaženo normokalcémie, může být podána další dávka. Trvání odpovědi na léčbu může u jednotlivých pacientů kolísat a léčba může být zopakována kdykoli při vzestupu hladiny kalcia. Podle dosavadních klinických zkušeností se zdá, že pamidronát dvojsodný může se zvyšujícím se počtem aplikací ztrácet účinnost.

Osteolytické léze u mnohočetného myelomu:

Doporučená dávka je 90 mg každé 4 týdny.

Osteolytické léze kostních metastáz karcinomu prsu:

Doporučená dávka je 90 mg každé 4 týdny. Tato dávka může být také podávána v třítydenních intervalech, aby se v případě potřeby kryla s chemoterapií.

V léčbě se mělo pokračovat tak dlouho, dokud to pacientův stav dovolí.

Indikace	Léčebný režim	Infuzní roztok (mg/ml)	Rychlost infuze (mg/h)
Kostní metastázy	90 mg/2 h každé 4 týdny	90/ 250	45
Mnohočetný myelom	90 mg/4 h každé 4 týdny	90/ 500	22,5

Renální insuficience:

Pamidronate medac 3 mg/ml by neměl být podáván u pacientů se závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 30 ml/min), s výjimkou život ohrožující hyperkalcémie vyvolané tumory, kdy by přínos převážil potenciální riziko (viz také body 4.4 a 5.2).

Tak jako při použití jiných intravenózních bisfosfonátů se doporučuje sledovat funkci ledvin, například hodnoty sérového kreatininu před podáním každé dávky pamidronátu dvojsodného. U pacientů užívajících pamidronát dvojsodný z důvodu kostních metastáz, kteří mají známky zhoršené funkce ledvin, by měla být léčba pamidronátem dvojsodným přerušena, dokud se funkce ledvin nevrátí pod 10% základní hodnoty.

Úprava dávky není nutná u mírné (clearance kreatininu 61 – 90 ml/min) až střední renální insuficience (clearance kreatininu 30 – 60 ml/min). U těchto pacientů by rychlost podání infuze neměla přesáhnout 90 mg/4 h (přibližně 20 – 22 mg/h).

Hepatická insuficience:

Údaje o použití pamidronátu dvojsodného u pacientů s jaterní insuficiencí nebyly publikovány. Proto nemůže být poskytnuto žádné specifické doporučení pro použití pamidronátu dvojsodného u těchto pacientů (viz bod 5.2).

Děti a dospívající (< 18 let)

Pro podávání pamidronátu dvojsodného dětem a dospívajícím (< 18 let) neexistuje dostatek klinických zkušeností (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Pamidronate medac 3 mg/ml je kontraindikován

- u pacientů se známou hypersenzitivitou na pamidronát nebo na jiné bisfosfonáty nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku Pamidronate medac 3 mg/ml.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecně

Pamidronate medac 3 mg/ml nesmí být nikdy podán jako bolusová injekce, ale měl by být vždy naředěn a podán pomalou intravenózní infuzí (viz bod 4.2).

Před podáním přípravku Pamidronate medac 3 mg/ml musí být pacienti vyšetřeni za účelem ujistit se, že jsou patřičně hydratováni. To je obzvláště důležité u pacientů na diuretické terapii.

Po zahájení léčby přípravkem Pamidronate medac 3 mg/ml by měly být sledovány standardní metabolické parametry vztahující se na hyperkalcémii, včetně sérových hladin vápníku a fosfátů. Pacienti, kteří podstoupili operaci štítné žlázy, mohou být zvláště náchylní k rozvoji hypokalcémie v důsledku relativně nižší funkce příštítných tělísek.

U některých pacientů s hyperkalcémií vyvolanou tumory se objevily křeče v důsledku změn elektrolytů spojených s tímto stavem a jeho účinnou léčbou.

U pacientů s onemocněním srdce, zejména starších, může nálož soli vyústit v srdeční selhání (selhání levé komory nebo městnavé srdeční selhání). Horečka (příznaky chřipky) mohou také přispět ke zhoršení srdečních obtíží.

Pacienti s anémií, leukopenií nebo trombocytopenií by měli být pravidelně hematologicky vyšetřováni.

Bezpečnost a účinnost pamidronátu dvojsodného u dětí a dospívajících (< 18 let) nebyla stanovena.

Renální insuficience

Bisfosfonáty, včetně přípravku Pamidronate medac 3 mg/ml, jsou spojovány s renální toxicitou projevující se jako zhoršení renální funkce a potenciální renální selhání. U pacientů bylo po podání počáteční dávky nebo jediné dávky přípravku Pamidronate medac 3 mg/ml hlášeno zhoršení renální funkce, progresse do renálního selhání a dialýza. Zhoršení renální funkce (včetně renálního selhání) bylo také hlášeno po dlouhodobé léčbě přípravkem Pamidronate medac 3 mg/ml u pacientů s mnohočetným myelomem.

Pamidronate medac 3 mg/ml je vylučován v nezměněné podobě primárně ledvinami (viz bod 5.2), proto může být riziko renálních nežádoucích účinků vyšší u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Vzhledem k riziku klinicky významného zhoršení renální funkce, které může progredovat do renálního selhání, by jednotlivé dávky přípravku Pamidronate medac 3 mg/ml neměly přesáhnout 90 mg a měla by být dodržována doporučená doba trvání infuze (viz bod 4.2).

Tak jako při použití jiných intravenózních bisfosfonátů se doporučuje sledovat funkci ledvin, například hodnoty sérového kreatininu před podáním každé dávky přípravku Pamidronate medac 3 mg/ml.

U pacientů s častými aplikacemi infuzí přípravku Pamidronate medac 3 mg/ml po prodlouženou dobu, obzvláště u pacientů s předchozím onemocněním ledvin nebo s predispozicí k poruše ledvin (např. pacienti s mnohočetným myelomem a/nebo hyperkalcémií vyvolanou tumory), by měly být standardní laboratorní a klinické parametry funkce ledvin stanoveny před každou dávkou přípravku Pamidronate medac 3 mg/ml.

U pacientů užívajících Pamidronate medac 3 mg/ml z důvodu kostních metastáz nebo mnohočetného myelomu by měla být v případě zhoršení funkce ledvin vynechána dávka (viz bod 4.2). Pamidronate medac 3 mg/ml by neměl být podáván spolu s jinými bisfosfonáty, protože jejich kombinované účinky nebyly zkoumány.

Hepatická insuficience

Protože u pacientů s vážnou jaterní insuficiencí nejsou dostupné žádné klinické údaje, nemůže být poskytnuto žádné specifické doporučení pro tuto populaci pacientů (viz bod 4.2).

Suplementace vápníkem a vitamínem D

Pokud není přítomna hyperkalcémie, pacienti s převážně lytickými kostními metastázami nebo mnohočetným myelomem, u kterých existuje riziko nedostatku vápníku nebo vitamínu D, by měli dostávat perorální suplementaci vápníkem a vitamínem D za účelem minimalizovat riziko hypokalcémie.

Osteonekróza čelisti

Osteonekróza čelisti byla hlášena zejména u pacientů s nádorovým onemocněním na léčbě bisfosfonáty, včetně přípravku Pamidronate medac 3 mg/ml. Mnoho těchto pacientů také užívalo chemoterapii a kortikosteroidy. Mnoho pacientů mělo známky lokální infekce včetně osteomyelitidy. Zkušenosti po uvedení přípravku na trh a literatura ukazují na vyšší frekvenci hlášení osteonekrózy čelisti na základě typu nádoru (pokročilý karcinom prsu, mnohočetný myelom) a stomatologických parametrů (extrakce zubu, periodontální onemocnění, lokální trauma včetně špatně padnoucích zubních protéz).

Pacienti s nádorovým onemocněním by měli dodržovat správnou hygienu dutiny ústní a podstoupit stomatologické vyšetření s preventivními stomatologickými zákroky před léčbou bisfosfonáty. V průběhu léčby by se tyto pacienti měli, pokud možno, vyvarovat invazivních stomatologických zákroků. Stomatologický zákrok může u pacientů s výskytem osteonekrózy čelisti v průběhu léčby bisfosfonáty zhoršit jejich stav. Údaje stanovující, zda u pacientů vyžadujících stomatologický zákrok snižuje přerušeni léčby bisfosfonáty riziko osteonekrózy čelisti, nejsou dostupné. Léčba by se měla řídit podle klinického úsudku ošetřujícího lékaře na základě odhadu individuálního poměru přínos/riziko.

Atypické zlomeniny femuru

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru, zejména u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu. Tyto příčné nebo krátké šikmé zlomeniny se mohou objevit kdekoli v celé délce femuru od oblasti těsně pod malým trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním traumatu nebo bez souvislosti s traumatem a u některých pacientů se mohou projevovat bolestí ve stehně nebo třísele, často spolu s rysy únavové zlomeniny na zobrazovacích vyšetřeních, týdny až měsíce před manifestací kompletní zlomeniny femuru. Zlomeniny jsou často oboustranné, proto je nutné u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli zlomeninu diafýzy femuru, vyšetřit i kontralaterální femur. Rovněž bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin. U pacientů, u kterých je podezření na atypickou zlomeninu femuru, je třeba při hodnocení jejich stavu zvážit i přerušování léčby bisfosfonáty, a to na základě zhodnocení prospěchu a rizika léčby u jednotlivého pacienta.

Pacienty je třeba poučit, aby během léčby bisfosfonáty hlásili jakoukoli bolest v oblasti stehna, boku nebo třísla, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit s ohledem na možnou inkompletní zlomeninu femuru.

Muskuloskeletální bolest

V období po uvedení přípravku na trh byly u pacientů užívajících bisfosfonáty hlášeny silné, místy až zneschopňující bolesti kostí, kloubů a/nebo svalů. Tato hlášení však nebyla častá. Pamidronate medac 3 mg/ml (pamidronát dvojsodný pro infuzi) patří do této kategorie léčiv. Doba do nástupu příznaků se pohybovala mezi jedním dnem až několika měsíci po zahájení užívání léku. U většiny pacientů příznaky ustoupily po ukončení léčby. U jedné podskupiny se symptomy navrátily po opětovném podání stejného léku nebo jiného bisfosfonátu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pamidronát dvojsodný byl podáván současně s běžně používanými protinádorovými léky bez významných interakcí.

Pamidronate medac 3 mg/ml by neměl být používán současně s jinými bisfosfonáty (viz také bod 4.4).

Současné použití bisfosfonátů, jiných látek snižujících hladinu kalcia v krvi a kalcitoninu může způsobit hypokalcémii a s ní spojené klinické příznaky (parestézie, tetanie, hypotenze).

U pacientů trpících závažnou hyperkalcémií byl pamidronát dvojsodný podáván v kombinaci s kalcitoninem, což mělo za následek synergický účinek vedoucí k rychlejšímu snížení sérového kalcia.

Pamidronát dvojsodný by měl být používán opatrně v kombinaci s jinými potenciálně nefrotoxickými léky.

U pacientů s mnohočetným myelomem může být riziko renální dysfunkce zvýšeno, pokud je pamidronát dvojsodný používán v kombinaci s thalidomidem.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání pamidronátu dvojsodného těhotným ženám nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech nebyla jednoznačně prokázána teratogenicita. Pamidronát může představovat riziko pro plod/novorozence díky svému farmakologickému účinku na homeostázu kalcia. Při podávání v průběhu celého gestačního období u zvířat může pamidronát způsobit poruchu mineralizace zejména dlouhých kostí, která se projevuje jako úhlové zkřivení.

Potenciální riziko pro člověka není známé. Proto by pamidronát neměl být podáván těhotným ženám s výjimkou případů život ohrožující hyperkalcémie.

Kojení

Velmi omezené zkušenosti ukazují na hladiny pamidronátu v mateřském mléce pod hranicí detekce. Mimoto je perorální biologická dostupnost velmi nízká, takže celková absorpce pamidronátu u kojenců není pravděpodobná. Nicméně vzhledem k mimořádně omezeným zkušenostem a potenciálu pamidronátu mít významný vliv na mineralizaci kostí se kojení během léčby nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti by měli být upozorněni na to, že po podání infuze přípravku Pamidronate medac 3 mg/ml se může vyskytnout ospalost a/nebo závrat'; v tomto případě by neměli řídit, obsluhovat potenciálně nebezpečné stroje nebo se věnovat jiným činnostem, které mohou být nebezpečné v důsledku snížené pozornosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pamidronátu dvojsodného jsou většinou mírné a přechodné. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou asymptomatická hypokalcémie a horečka (vzestup tělesné teploty o 1 – 2 °C), které se většinou vyskytují v průběhu prvních 48 hodin po infuzi. Horečka obvykle spontánně ustoupí a nevyžaduje léčbu.

Akutní „chřipkové“ obtíže se většinou vyskytují pouze při první infuzi pamidronátu. Místní zánětlivá reakce měkké tkáně v místě vpichu infuzní kanyly se vyskytuje často ($\geq 1/100$, $< 1/10$), a to zejména při nejvyšší dávce.

Byla zaznamenána osteonekróza primárně postihující čelist (frekvence méně častá) (viz bod 4.4 „Upozornění“).

Když byly účinky zoledronátu (4 mg) a pamidronátu (90 mg) srovnány v jedné klinické studii, počet nežádoucích účinků v podobě fibrilace síní byl vyšší u skupiny pamidronátu (12/556, 2,2%) než u skupiny zoledronátu (3/563, 0,5%). V předchozí klinické studii vyšetřující pacienty s postmenopauzální osteoporózou byl zaznamenán zvýšený počet závažných nežádoucích účinků v podobě fibrilace síní u pacientů léčených kyselinou zoledronovou (5 mg) ve srovnání s placebem (1,3% ve srovnání s 0,6%). Mechanismus stojící za tímto zvýšeným výskytem fibrilace síní ve spojení s léčbou kyselinou zoledronovou a pamidronátem není znám.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky (frekvence vzácná):
Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů).

Nežádoucí účinky (Tabulka 2) jsou seřazeny ve skupinách frekvencí, od nejčastějších na prvním místě, podle následující konvence: Odhad frekvence: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2

Infekce a infestace	
Velmi vzácné:	Reaktivace herpes simplex, reaktivace herpes zoster
Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté:	Anémie, trombocytopenie, lymfocytopenie
Velmi vzácné:	Leukopenie
Poruchy imunitního systému	
Méně časté:	Alergické reakce včetně anafylaktoidních reakcí, bronchospasmus/dušnost, Quinckeho (angioneurotický) edém
Velmi vzácné:	Anafylaktický šok

Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Hypokalcémie, hypofosfatémie
Časté:	Hypokalémie, hypomagnezémie
Velmi vzácné:	Hyperkalémie, hypernatrémie
Poruchy nervového systému	
Časté:	Symptomatická hypokalcémie (parestézie, tetanie), bolest hlavy, insomnie, somnolence
Méně časté:	Záchvaty, neklid, závratě, letargie
Velmi vzácné:	Zmatenost, zrakové halucinace
Poruchy oka	
Časté:	Konjunktivitida
Méně časté:	Uveitida (iritida, iridocyklitida)
Velmi vzácné:	Skleritida, episkleritida, xantopsie
Není známo	Oční záněty
Srdeční poruchy	
Velmi vzácné:	Selhání levé komory (dušnost, edém plic), městnavé srdeční selhání (edém) v důsledku převodnění
Není známo	Fibrilace síní
Cévní poruchy	
Časté:	Hypertenze
Méně časté:	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi vzácné:	Syndrom akutní respirační tísně, intersticiální plicní onemocnění
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Nauzea, zvracení, anorexie, bolesti břicha, průjem, zácpa, gastritida
Méně časté:	Dyspepsie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté:	Vyrážka.
Méně časté:	Svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté:	Přechodná bolest kostí, artralgie, myalgie
Méně časté:	Svalové křeče, osteonekróza (primárně postihující čelist)
Vzácné:	Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté:	Akutní renální selhání
Vzácné:	Fokální segmentální glomeruloskleróza včetně kolabující formy, nefrotický syndrom
Velmi vzácné:	Zhoršení předchozí renální poruchy, hematurie, renální tubulární porucha, tubulointersticiální nefritida, glomerulonefropatie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Horečka a příznaky chřipky, někdy doprovázené malátností, třesavkou, únavou a rudnutím
Časté:	Reakce v místě podání infuze (bolest, zarudnutí, otok, indurace, flebitida, tromboflebitida), celková bolest těla
Vyšetření	
Časté:	Zvýšená hladina sérového kreatininu
Méně časté:	Abnormální výsledky jaterních testů, zvýšená hladina urey v séru

Mnoho z výše uvedených nežádoucích účinků se může vyskytnout v souvislosti se základním onemocněním.

4.9 Předávkování

Pacienti, kteří dostali vyšší než doporučené dávky, by měli být pečlivě sledováni. Případy klinicky významné hypokalcémie s parestéziemi, tetanií nebo hypotenzí mohou být upraveny infuzí glukonátu vápenatého. Akutní hypokalcémie se většinou u pamidronátu nevyskytuje, protože plazmatické hladiny kalcia klesají postupně několik dnů po léčbě.

Nebyl hlášen žádný případ předávkování pamidronátem dvojsodným.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčivé přípravky ovlivňující strukturu a mineralizaci kostí,
Bisfosfonáty
ATC: M05 BA 03

Pamidronát dvojsodný, léčivá látka přípravku Pamidronate medac 3 mg/ml, je potentním inhibitorem kostní resorpce zprostředkované osteoklasty. Silně se váže na krystaly hydroxyapatitu a inhibuje tvorbu a rozpouštění těchto krystalů *in vitro*. Inhibice osteoklastické kostní resorpce *in vivo* může být částečně důsledkem vazby léčivého přípravku na kostní minerály.

Pamidronát potlačuje přístup prekurzorů osteoklastů do kosti, a tímto způsobem indukovanou přeměnu na zralé absorbující osteoklasty. Místní a přímý antiresorpční účinek bisfosfonátů vázajících se v kostní tkáni se zdá být převládajícím mechanismem účinku *in vitro* a *in vivo*.

Experimentální studie prokázaly, že jestliže je pamidronát podán před nebo současně s inokulací nebo transplantací nádorových buněk, inhibuje tumorem indukovanou osteolýzu. Biochemické změny odrážející inhibiční účinek pamidronátu dvojsodného na hyperkalcémii vyvolanou tumory jsou charakterizovány snížením sérového vápníku a fosfátů a sekundárně snížením močové exkrece vápníku, fosfátu a hydroxyprolinu. Dávka 90 mg obnovuje normokalcémii u více než 90% pacientů. Normalizace plazmatické hladiny kalcia může také normalizovat plazmatickou hladinu parathormonu u přiměřeně hydratovaných pacientů.

Sérová hladina proteinu spojeného s parathormonem (parathyroid hormone-related protein = PTHrP) nepřímou úměrou souvisí s odpovědí na pamidronát. Léčivé přípravky, které inhibují tubulární reabsorpci kalcia nebo sekreci PTHrP, mohou pomoci pacientům, kteří neodpovídají na léčbu pamidronátem.

Hyperkalcémie může způsobit depleci objemu extracelulární tekutiny a snížení glomerulární filtrace (glomerular filtration rate = GFR). Pamidronát dvojsodný zlepšuje GFR ovlivněním hyperkalcémie a u většiny pacientů snižuje zvýšené hladiny sérového kreatininu.

Při použití jako doplněk systémové protinádorové léčby snižuje pamidronát četnost kostních komplikací – nevertebrálních zlomenin, nutnost radioterapie / chirurgického zákroku z důvodu kostních komplikací – a zvyšuje dobu do první kostní příhody.

Pamidronát může také snížit kostní bolest u přibližně 50% žen s pokročilým karcinomem prsu s klinicky manifestními kostními metastázami. Bolest by měla být primárním ukazatelem léčby u žen s abnormálními kostními snímky, ale normálními nativními rentgenovými snímky.

Bylo prokázáno, že pamidronát zmírňuje bolest, snižuje počet patologických zlomenin a potřebu radioterapie, upravuje hyperkalcémii a zlepšuje kvalitu života u pacientů s pokročilým mnohočetným myelomem.

Metaanalýza bisfosfonátů u > 1 100 pacientů s mnohočetným myelomem prokázala, že NNT (number of patients needed to treat = počet pacientů, kteří vyžadovali léčbu) pro prevenci jedné zlomeniny obratle byl 10 a NNT pro prevenci bolesti u jednoho pacienta byl 11 s nejlepším účinkem prokázaným pro pamidronát a klodronát.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecné vlastnosti:

Pamidronát má silnou afinitu ke kalcifikovaným tkáním a úplná eliminace pamidronátu z těla nebyla pozorována v rámci časového rozsahu experimentálních studií. Kalcifikované tkáně jsou proto považovány za místo „zdánlivé eliminace“.

Absorpce:

Pamidronát dvojsodný se podává intravenózní infuzí. Podle definice je absorpce kompletní po skončení infuze.

Distribuce:

Plazmatická koncentrace pamidronátu stoupá rychle po začátku infuze a klesá rychle po skončení infuze. Zdánlivý distribuční poločas v plazmě je okolo 0,8 hodin. Koncentrace ustáleného stavu jsou proto dosaženy infuzemi trvajících déle než 2 – 3 hodiny. Vrcholná plazmatická koncentrace pamidronátu okolo 10 nmol/ml je ustanovena po intravenózní infuzi 60 mg aplikované více než 1 hodinu.

Podobné procento dávky (přibližně 50%) je zadrženo v těle po podání různých dávek (30 – 90 mg) pamidronátu dvojsodného nezávisle na délce infuze (4 nebo 24 hodin). Proto není akumulace pamidronátu v kostech kapacitně omezena a závisí pouze na celkové kumulativní podané dávce. Procentuální zastoupení cirkulujícího pamidronátu vázaného na plazmatické proteiny je relativně nízké (méně než 50%) a zvyšuje se, jestliže je koncentrace vápníku patologicky vyšší.

Eliminace:

Nezdá se, že by byl pamidronát vylučován biotransformací. Po intravenózním podání se objevuje okolo 20 – 55% dávky v moči v průběhu 72 hodin jako nezměněný pamidronát. V rámci časového rozsahu experimentálních studií byla zbývající frakce dávky zadržena v těle. Podle močové eliminace pamidronátu lze identifikovat dvě rozkladové fáze se zdánlivým poločasem přibližně 1,6 a 27 hodin. Celková plazmatická a renální clearance je 88 – 254 ml/min, respektive 38 – 60 ml/min. Zdánlivá plazmatická clearance je přibližně 180 ml/min. Zdánlivá renální clearance je přibližně 54 ml/min a zdá se, že renální clearance souvisí s clearance kreatininu.

Vlastnosti u pacientů:

Jaterní a metabolická clearance pamidronátu není významná. Nepředpokládá se proto, že by porucha jaterní funkce ovlivňovala farmakokinetiku pamidronátu dvojsodného, ale vzhledem k tomu, že neexistují klinické údaje pro pacienty se závažnou jaterní insuficiencí, nemůže být pro tuto skupinu pacientů poskytnuto specifické doporučení. Pamidronate medac 3 mg/ml téměř nepodléhá látkovým interakcím jak na metabolické úrovni, tak vazbou na proteiny (viz bod 5.2 výše).

Farmakokinetická studie provedená u pacientů s nádorovým onemocněním neprokázala rozdíl v plazmatické AUC pamidronátu u pacientů s normální renální funkcí a pacientů s mírnou až střední renální insuficiencí. U pacientů se závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 30 ml/min) byla AUC pamidronátu přibližně 3krát vyšší než u pacientů s normální renální funkcí (clearance kreatininu > 90 ml/min).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U březích samic potkanů bylo prokázáno, že pamidronát proniká placentární bariérou a hromadí se v kostech plodu podobným způsobem jako u dospělých zvířat. U potkanů bylo zjištěno, že při perorálním podání 60 mg/kg/den (odpovídající přibližně 1,2 mg/kg intravenózně) a více (0,7krát více než nejvyšší doporučená dávka pro jednorázovou intravenózní aplikaci u lidí) prodloužil pamidronát dvojsodný délku gestace a porodu, vedoucí ke zvýšené mortalitě mláďat.

Ve studiích s intravenózní aplikací pamidronátu dvojsodného březím samicím potkanů nebyla s určitostí prokázána teratogenicita, ačkoli vyšší dávky (12 a 15 mg/kg/den) byly spojeny s mateřskou toxicitou a vývojovými poruchami plodu (edém plodu a zkrácené kosti) a dávky 6 mg/kg a více snižovaly osifikaci. Nižší intravenózní dávky pamidronátu dvojsodného (1 – 6 mg/kg/den) zasahovaly (předporodní únava a fetotoxicita) do normálního průběhu porodu potkaní samičky. Tyto účinky: vývojové poruchy plodu, prodloužení porodu a snížená míra přežití potkaních mláďat byly pravděpodobně způsobeny snížením sérové hladiny kalcia matky.

U březích králíků byly z důvodu mateřské toxicity zkoumány pouze nízké intravenózní dávky, ale nejvyšší použitá dávka (1,5 mg/kg/den) byla spojena se zvýšenou mírou kostní resorpce a sníženou osifikací. Teratogenicita však nebyla prokázána.

Toxicita pamidronátu je charakterizována přímým (cytotoxickým) účinkem na dobře prokrvené orgány jako je např. žaludek, plíce a ledviny. Ve studiích na zvířatech s intravenózním podáním byly nejvýznamnějším a nejčastějším nežádoucím účinkem léčby renální tubulární léze.

Karcinogeneze a mutageneze:

Pamidronát dvojsodný nebyl při denním perorálním podání karcinogenní 80. a 104. týden trvání studie u myši.

Standardní řada testů genových mutací a chromozomálního poškození neprokázala žádný genotoxický účinek pamidronátu dvojsodného.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Pamidronát tvoří komplexy s dvojmocnými kationty a nesmí být přidáván do intravenózních roztoků obsahujících kalcium.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Roztok pamidronátu dvojsodného není rozpustný v lipofilních nutričních roztocích jako je např. sojový olej.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 4 roky

Doba použitelnosti po naředění v 5% roztoku glukózy nebo v 0,9% roztoku chloridu sodného: Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána po dobu 96 hodin při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek okamžitě použit. Není-li použit okamžitě, je doba a podmínky skladování odpovědností uživatele a za normálních okolností by neměla přesáhnout 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, jestliže naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Injekční lahvičky 5 ml/10 ml/20 ml/30 ml z bezbarvého skla (Ph. Eur., Typ 1) a zátky z bromobutylkaučuku (Ph. Eur., Typ 1).

Velikost balení:

- 1, 4 nebo 10 injekčních lahviček obsahujících 5 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku
- 1, 4 nebo 10 injekčních lahviček obsahujících 10 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku
- 1, 4 nebo 10 injekčních lahviček obsahujících 20 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku
- 1, 4 nebo 10 injekčních lahviček obsahujících 30 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před podáním musí být přípravek naředěn 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného.

Koncentrace pamidronátu dvojsodného v infuzním roztoku nesmí přesáhnout 90 mg/250 ml.

Nepoužívejte roztok v případě přítomnosti částic.

Jakékoli množství zbývající po použití by mělo být zlikvidováno.

Pamidronate medac 3 mg/ml, koncentrát pro přípravu infuzního roztoku je určen pouze k jednorázovému použití.

Naředěný roztok by měl být před použitím vizuálně zkontrolován a použit pouze čirý roztok zcela bez přítomnosti částic.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Fehlandtstraße 3

D-20354 Hamburg, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

44/079/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

8.3.2006 / 10.1.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

02.06.2012