

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pamidronate medac 3 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje 3 mg dinatrii pamidronas odpovídající acidum pamidronicum 2,527 mg.

1 injekční lahvička s 5 ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje 15 mg dinatrii pamidronas.
1 injekční lahvička s 10 ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje 30 mg dinatrii pamidronas.
1 injekční lahvička s 20 ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje 60 mg dinatrii pamidronas.
1 injekční lahvička s 30 ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje 90 mg dinatrii pamidronas.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý roztok prostý viditelných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Pamidronate medac je indikován k léčbě 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

Dávkování

Hyperkalcémie vyvolaná tumory

Před léčbou a/nebo v průběhu podávání dinatrium-pamidronátu je nutné pacienty adekvátně rehydratovat 0,9% roztokem chloridu sodného (viz bod 4.4).

Celková dávka dinatrium-pamidronátu 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 dinatrium-pamidronátu | 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 dinatrium-pamidronátu 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 dinatrium-pamidronátu 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 dinatrium-pamidronát 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 |

Porucha funkce ledvin

Pamidronate medac by neměl být podáván u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (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 dinatrium-pamidronátu. U pacientů užívajících dinatrium-pamidronát z důvodu kostních metastáz nebo mnohočetného myelomu, kteří mají známky zhoršené funkce ledvin, by měla být léčba dinatrium-pamidronátem přerušena, dokud se funkce ledvin nevrátí na 10 % základní hodnoty. Toto doporučení je založeno na klinické studii, v níž bylo zhoršení funkce ledvin definováno následujícím způsobem:

- Pro pacienty s normálním výchozím kreatininem, zvýšení o 0,5 mg/dl.
- Pro pacienty s abnormálním výchozím kreatininem, zvýšení o 1,0 mg/dl.

Farmakokinetická studie provedená u pacientů s rakovinou a normální nebo porušenou funkcí ledvin naznačuje, že úprava dávky není nutná při mírné (clearance kreatininu 61 až 90 ml/min) až střední poruše funkce ledvin (clearance kreatininu 30 až 60 ml/min). U těchto pacientů by rychlost podání infuze neměla přesáhnout 90 mg/4 h (přibližně 20 až 22 mg/h).

Porucha funkce jater

Farmakokinetická studie ukazuje, že není nutná žádná úprava dávky u pacientů s mírně až středně abnormální jaterní funkcí. Dinatrium-pamidronát nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou jater. Proto nemůže být poskytnuto žádné specifické doporučení pro dinatrium-pamidronát u těchto pacientů (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost podávání dinatrium-pamidronátu dětem a dospívajícím ve věku < 18 let nebyly stanoveny (viz bod 4.4).

Způsob podání

Pamidronate medac je koncentrát pro infuzní roztok a před použitím musí být vždy 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 dinatrium-pamidronátu 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, aby dávka nepřekročila 90 mg v 500 ml infuzního roztoku za 4 hodiny. Infuzní kanylou by měla být opatrně zavedena do relativně široké žíly, aby se minimalizovaly lokální reakce v místě aplikace.

Dinatrium-pamidronát by měl být podáván pod dohledem lékaře v zařízení umožňujícím sledovat jeho klinické a biochemické účinky. Pacienti léčení přípravkem Pamidronate medac mají dostat příbalovou informaci a informační kartu pacienta.

Používejte pouze čerstvě připravené a čiré roztoky!

4.3 Kontraindikace

Pamidronate medac je kontraindikován při:

- hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na jiné bisfosfonáty nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- kojení

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecně

Pamidronate medac 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 musí být pacienti vyšetřeni, aby bylo zajištěno, že jsou patřičně hydratováni. To je obzvláště důležité u pacientů na diuretické terapii.

Po zahájení léčby přípravkem Pamidronate medac 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 tumorem se v důsledku změn koncentrací minerálů spojených s tímto onemocněním a jeho účinnou léčbou objevily křeče.

U pacientů s onemocněním srdce, zejména u starších pacientů, může hydratace fyziologickým roztokem vést až 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 dinatrium-pamidronátu u dětí a dospívajících (< 18 let) nebyly stanoveny.

Léčivý přípravek obsahuje 0,65 mmol sodíku v maximální dávce (90 mg). Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Porucha funkce ledvin

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

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

Vzhledem k riziku klinicky významného zhoršení funkce ledvin, které může progredovat do selhání ledvin, by jednotlivé dávky přípravku Pamidronate medac 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.

U pacientů s častými aplikacemi infuzí přípravku Pamidronate medac 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.

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

S podáváním dinatrium-pamidronátu pacientům na hemodialýze je velmi málo zkušeností.

Porucha funkce jater

Protože u pacientů s vážnou poruchou funkce jater 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, a pacienti s Pagetovou chorobou kostí, by měli dostávat perorální suplementaci vápníkem a vitamínem D za účelem minimalizovat riziko hypokalcémie.

Osteonekróza čelisti

V klinických hodnoceních a po uvedení na trh byla u pacientů používajících pamidronát hlášena osteonekróza čelisti (*osteonecrosis of the jaw*, ONJ).

U pacientů s nezahojenými lézemi měkkých tkání v ústech je nutno začátek léčby nebo nový cyklus léčby odložit, pokud se nejedná o lékařsky naléhavou situaci.

U pacientů s dalšími rizikovými faktory se před zahájením léčby bisfosfonáty doporučuje vyšetření zubním lékařem včetně odpovídajícího preventivního zubního ošetření a individuální vyhodnocení přínosů a rizik.

Při hodnocení individuálního rizika vzniku ONJ je třeba přihlížet k následujícím rizikovým faktorům:

- Síla bisfosfonátu (vyšší riziko u silnějších látek), způsob podání (vyšší riziko při parenterálním podání) a kumulativní dávka bisfosfonátu
- Rakovina, souběžná onemocnění (např. anemie, koagulopatie, infekce), kouření
- Souběžné terapie: chemoterapie, inhibitory angiogeneze (viz bod 4.5), radioterapie v oblasti krku a hlavy, kortikosteroidy
- Anamnéza zubního onemocnění, špatná hygiena ústní dutiny, periodontální onemocnění, invazivní zubní zákroky (např. extrakce zubu) a špatně padnoucí zubní náhrady

Všechny pacienty je nutno vyzvat, aby během léčby přípravkem Pamidronate medac udržovali dobrou ústní hygienu, chodili na pravidelné zubní prohlídky a ihned hlásili jakékoli příznaky v dutině ústní, jako například viklání zubu, bolest nebo otok, nebo nehojící se vředy či výtok/sekret. Invazivní zubní zákroky během léčby je třeba provádět pouze po pečlivém zvážení a je třeba se jich vyvarovat v těsné návaznosti na podání pamidronátu.

Pacientům, u nichž se vyvine osteonekróza čelisti během léčby bisfosfonáty, může stomatochirurgický zákrok vyvolat exacerbaci onemocnění. Nejsou k dispozici žádné údaje o tom, zda vysazení bisfosfonátů sníží riziko osteonekrózy čelisti u pacientů, kteří potřebují zubní ošetření.

Plán léčby pacientů, u nichž se vyvine ONJ, musí být stanoven v těsné spolupráci mezi ošetřujícím lékařem a zubním lékařem nebo stomatochirurgem se zkušenostmi s ONJ.

Pokud je to možné je třeba zvážit dočasné přerušování léčby pamidronátem až do zhojení a zmírnění rizikových faktorů.

Osteonekróza zevního zvukovodu

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu, zejména při dlouhodobém podávání. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

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 (dinatrium-pamidronát pro infuzi) patří do této kategorie léčivých přípravků. Doba do nástupu příznaků se pohybovala mezi jedním dnem až několika měsíci po zahájení léčby s léčivým přípravkem. U většiny pacientů příznaky ustoupily po ukončení léčby. U jedné podskupiny se symptomy navrátily po opětovném podání stejného léčivého přípravku nebo jiného bisfosfonátu.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dinatrium-pamidronát byl podáván současně s běžně používanými protinádorovými léčivými přípravky bez významných interakcí.

Pamidronate medac 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 se závažnou hyperkalcémií byl dinatrium-pamidronát podáván v kombinaci s kalcitoninem, což mělo za následek synergický účinek vedoucí k rychlejšímu snížení sérového vápníku.

Dinatrium-pamidronát by měl být používán opatrně v kombinaci s jinými potenciálně nefrotoxickými léčivými přípravky.

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

Doporučuje se opatrnost při podávání pamidronátu s inhibitory angiogeneze, protože u pacientů souběžně léčených těmito léčivými přípravky byl pozorován zvýšený výskyt ONJ.

Jelikož se pamidronát váže na kostní tkáň, může teoreticky dojít k interferenci s výsledky scintigrafického vyšetření kostí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat vysoce účinnou antikoncepci.

Těhotenství

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

Potenciální riziko pro člověka není známé. Proto by pamidronát neměl být podáván těhotným ženám s výjimkou případů život ohrožující hyperkalcémie. Důkazy jsou založené pouze na několika případech, nicméně pokud se pamidronát podává ženám s život ohrožující hyperkalcémií, je nezbytné novorozence v průběhu několika dní po narození monitorovat s ohledem na výskyt hypokalcémie.

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.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti by měli být upozorněni na to, že po podání infuze přípravku Pamidronate medac se může vyskytnout somnolence a/nebo závrať; 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 dinatrium-pamidronátu 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 ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), a to zejména při nejvyšší dávce.

Osteonekróza čelisti

Byly hlášeny případy osteonekrózy (čelisti), zejména u pacientů s rakovinou léčených léčivými přípravky, které inhibují kostní resorpci, jako je přípravek Pamidronate medac (viz bod 4.4). Mnozí z těchto pacientů byli léčeni také chemoterapií a kortikosteroidy a měli známky lokální infekce včetně osteomyelitidy. Většina hlášení se týkala pacientů s rakovinou po vytržení zubu nebo jiných stomatochirurgických zákrocích.

Fibrilace síní

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.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

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: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), 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, agitovanost, 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: | Pruritus |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | |
| Časté: | Přechodná bolest kostí, artralgie, myalgie |
| Méně časté: | Svalové křeče, osteonekróza |
| Vzácné: | Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru |
| Velmi vzácné: | Osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů) |
| Není známo: | Osteonekróza čelisti |

| Poruchy ledvin a močových cest | |
|--|--|
| Méně časté: | Akutní selhání ledvin |
| Vzácné: | Fokální segmentální glomeruloskleróza včetně kolabující formy, nefrotický syndrom |
| Velmi vzácné: | Zhoršení předchozí poruchy ledvin, 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 návaly |
| 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 močoviny v séru |

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
 Šrobárova 48
 100 41 Praha 10
 Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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 dinatrium-pamidronátem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčivé přípravky ovlivňující strukturu a mineralizaci kostí, bisfosfonáty, ATC kód: M05 BA 03

Mechanismus účinku

Dinatrium-pamidronát, léčivá látka přípravku Pamidronate medac, 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 dinatrium-pamidronátu 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) nepřímo úměrně 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). Dinatrium-pamidronát 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 počet pacientů, kteří vyžadovali léčbu (*number of patients needed to treat*, NNT) 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

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

Dinatrium-pamidronát 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) dinatrium-pamidronátu 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 dinatrium-pamidronátu, ale vzhledem k tomu, že neexistují klinické údaje pro pacienty se závažnou poruchou funkce jater, nemůže být pro tuto skupinu pacientů poskytnuto specifické doporučení. Pamidronate medac téměř nepodléhá interakcím s dalšími léčivými přípravky 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 funkcí ledvina pacientů s mírnou až střední poruchou funkce ledvin. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) byla AUC pamidronátu přibližně 3krát vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin (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 dinatrium-pamidronát délku gestace a porodu, vedoucí ke zvýšené mortalitě mláďat.

Ve studiích s intravenózní aplikací dinatrium-pamidronátu 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 dinatrium-pamidronátu (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

Dinatrium-pamidronát nebyl při denním perorálním podání karcinogenní 80. a 104. týden trvání studie u myší.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

Voda pro 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 dinatrium-pamidronátu 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 léčivý přípravek okamžitě použit. Není-li použit okamžitě, je doba a podmínky skladování zodpovědnosti uživatele a za normálních okolností by neměla přesáhnout 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah 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 koncentráту pro infuzní roztok. Dodáván také ve vícečetných baleních po 4 baleních, přičemž každé obsahuje 1 injekční lahvičku.

1, 4 nebo 10 injekčních lahviček obsahujících 10 ml koncentráту pro infuzní roztok. Dodáván také ve vícečetných baleních po 4 baleních, přičemž každé obsahuje 1 injekční lahvičku.

1, 4 nebo 10 injekčních lahviček obsahujících 20 ml koncentráту pro infuzní roztok. Dodáván také ve vícečetných baleních po 4 baleních, přičemž každé obsahuje 1 injekční lahvičku.

1, 4 nebo 10 injekčních lahviček obsahujících 30 ml koncentráту pro infuzní roztok. Dodáván také ve vícečetných baleních po 4 baleních, přičemž každé obsahuje 1 injekční lahvičku.

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 dinatrium-pamidronátu 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 infuzní roztok je určen pouze k jednorázovému použití.

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

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

87/079/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 08. 03. 2006
Datum posledního prodloužení registrace: 20. 11. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 4. 2022