SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pamifos
3 mg/ml, koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 3 mg pamidronátu sodného ako kyselinu pamidrónovú 2,527 mg.

1 injekčná liekovka s 5 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 15 mg pamidronátu sodného.
1 injekčná liekovka s 10 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 30 mg pamidronátu sodného.
1 injekčná liekovka s 20 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 60 mg pamidronátu sodného.
1 injekčná liekovka s 30 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 90 mg pamidronátu sodného.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.
Číry a bezfarebný roztok bez viditeľných častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pamifos je indikovaný na liečbu ochorení spojených so zvýšenou aktivitou osteoklastov:
- Hyperkalciémia vyvolaná nádorom
- Osteolytické lézie u pacientov s kostnými metastázami spojené s nádorovým ochorením prsníka
- Mnohopočetný myelóm III. stupňa

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Hyperkalciémia vyvolaná nádorom
Pacienti musia byť primerane rehydratovaní 0,9 % roztokom chloridu sodného pred podaním a/alebo počas podania pamidronátu sodného (pozri časť 4.4).
Celková dávka pamidronátu sodného, ktorá sa má použiť v jednom liečebnom cykle, závisí od začiatočných hladín vápnika v sére pacienta. Nasledujúca tabuľka vychádza z klinických údajov pri nekorigovaných hladinách vápnika. Dávky v uvedených rozmedziach však platia aj pre hodnoty vápnika korigované na sérové bielkoviny alebo albumín u rehydratovaných pacientov.

Tabuľka 1

Začiatočná hladina vápnika v plazme		Odporúčaná celková dávka pamidronátu sodného	Koncentrácia infúzneho roztoku	Maximálna rýchlosť infúzie
(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

Celkovú dávku pamidronátu sodného možno podať buď ako jednorazovú infúziu alebo ako viacero infúzií počas 2 až 4 po sebe nasledujúcich dní. Maximálna dávka v jednom liečebnom cykle je 90 mg v úvodnom aj v opakovaných liečebných cykloch. Vyššie dávky nezlepšujú klinickú odpoveď.

Významný pokles vápnika v sére sa spravidla pozoroval 24 až 48 hodín po podaní pamidronátu sodného a normalizácia sa zvyčajne dosiahla v priebehu 3 až 7 dní. Ak sa normokalciémia nedosiahne v tomto čase, možno podať ďalšiu dávku. Trvanie odpovede sa môže líšiť u každého pacienta a liečbu možno zopakovať vždy, keď sa opäť objaví hyperkalciémia. Doterajšie klinické skúsenosti naznačujú, že so zvyšujúcim sa počtom liečebných cyklov pamidronátu sodného môže byť menej účinný.

Osteolytické lézie pri mnohopočetnom myelóme
Odporúčaná dávka je 90 mg každé 4 týždne.

Osteolytické lézie u pacientov s kostnými metastázami spojené s nádorovými ochoreniami prsníka
Odporúčaná dávka je 90 mg každé 4 týždne. Túto dávku možno tiež podať v trojtýždňových intervaloch, aby sa jej čas zhodoval s chemoterapiou, ak je to požadované.
Liečba má pokračovať, až kým sa neprejaví podstatný pokles celkového výkonnostného stavu pacienta.

Indikácia	Rozvrh liečby	Infúzny roztok (mg/ml)	Rýchlosť infúzie (mg/h)
Kostné metastázy	90 mg/2 h každé 4 týždne	90/250	45
Mnohopočetný myelóm	90 mg/4 h každé 4 týždne	90/500	22,5

Porucha funkcie obličiek
Pamifos sa nemá podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) okrem prípadu život ohrozujúcej hyperkalciémie vyvolanej nádorom, kde prínos preváži možné riziko (pozri tiež časť 4.4 a 5.2).

Tak ako u iných bisfosfonátov podávaných intravenózne, odporúča sa sledovanie renálnej funkcie, napríklad meranie kreatinínu v sére pred každou dávkou pamidronátu sodného. U pacientov liečených na kostné metastázy alebo na mnohopočetný myelóm pamidronátom sodným, ktorí vykazujú znaky zhoršenia renálnej funkcie, sa liečba pamidronátom sodným má pozastaviť, kým sa renálna funkcia nevráti na hodnotu v rozmedzí 10 % od východiskovej hodnoty. Toto odporúčanie vychádza z klinickej štúdie, v ktorej bolo zhoršenie funkcie obličiek definované nasledovne:

- U pacientov s normálnou východiskovou hodnotou kreatinínu, nárast o 0,5 mg/dl.
- U pacientov s neprimeranou východiskovou hodnotou kreatinínu, nárast o 1,0 mg/dl.

Farmakokinetická štúdia vykonaná na onkologických pacientoch s normálnou funkciou obličiek alebo s poruchou funkcie obličiek ukázala, že úprava dávkovania nie je potrebná pri miernej (klírens kreatinínu 61 – 90 ml/min) až stredne závažnej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min). U týchto pacientov rýchlosť infúzie nemá presiahnuť 90 mg/4 h (približne 20 – 22 mg/h).

Porucha funkcie pečene
Farmakokinetická štúdia ukazuje, že u pacientov s miernou až stredne ťažkou neprimeranou funkciou pečene nie je potrebná úprava dávkovania. Pamidronát sodný sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. U týchto pacientov preto nemožno dať nijaké špecifické odporúčania ohľadne pamidronátu sodného (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť pamidronátu sodného u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli stanovené (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Pamifos je infúzny koncentrát, a preto sa vždy pred použitím musí zriediť infúznym roztokom, ktorý neobsahuje vápnik (0,9 % roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy). Výsledný roztok sa musí podávať pomalou infúziou (pozri tiež časť 4.4).

Informácie ohľadom kompatibility s infúznymi roztokmi, pozri časť 6.6.

Rýchlosť infúzie by nemala nikdy presiahnuť 60 mg/hod (1 mg/min) a koncentrácia pamidronátu sodného v infúznom roztoku nemá byť vyššia ako 90 mg/250 ml. Dávka 90 mg sa musí zvyčajne podať ako 2-hodinová infúzia v 250 ml infúzneho roztoku. U pacientov s mnohopočetným myelómom a pacientov s hyperkalciémiou vyvolanou nádorom sa odporúča, aby rýchlosť infúzie nepresiahla 90 mg v 500 ml počas 4 hodín. Aby sa minimalizovala možnosť vzniku reakcie v mieste infúzie, kanylu treba opatrne zaviesť do pomerne veľkej žily.

Pamidronát sodný sa má podávať pod dohľadom lekára, ktorý má k dispozícii zariadenia na sledovanie klinických a biochemických účinkov. Pacienti liečení liekom Pamifos musia dostať písomnú informáciu pre používateľa a kartu s upozornením pre pacientov.

Používajte iba čerstvo pripravené a číre roztoky!

4.3 Kontraindikácie

Pamifos je kontraindikovaný v prípade

- precitlivenosti na liečivo alebo na iné bisfosfonáty, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- laktácie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Pamifos sa nikdy nesmie podávať ako bolusová injekcia. Vždy sa musí zriediť a podať vo forme pomalej intravenóznej infúzie (pozri časť 4.2).

Pred podaním Pamifosu je nutné pacientov vyšetriť a overiť, či sú dostatočne hydratovaní. Toto je zvlášť dôležité u pacientov, ktorí dostávajú diuretickú liečbu.

Po začatí liečby Pamifosom sa musia sledovať bežné metabolické parametre súvisiace s hyperkalciémiou, ako sú hladiny vápnika a fosfátu v sére. Pacienti, ktorí sa podrobili operácii štítnej žľazy, môžu mať predovšetkým sklon k vývinu hypokalciémie spôsobený relatívnym hypoparatyreoidizmom.

U niektorých pacientov s hyperkalciémiou vyvolanou nádorom sa objavili kŕče spôsobené zmenami elektrolytov spojenými s týmto stavom a jeho účinnou liečbou.

U pacientov s ochorením srdca, najmä u starších pacientov, môže dodatočné preťaženie chloridom sodným vyvolať zlyhanie srdca (zlyhanie ľavej komory alebo kongestívne zlyhanie srdca). Horúčka (príznaky podobné chrípke) môže tiež prispieť k tomuto zhoršeniu.
Pacienti s anémiou, leukopéniou alebo trombocytopéniou majú mať pravidelné hematologické vyšetrenia.

Bezpečnosť a účinnosť pamidronátu sodného u detí a dospievajúcich (< 18 rokov) sa nezisťovala.

Liek obsahuje 0,65 mmol sodíka na maximálnu dávku (90 mg). Má sa vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

Renálna insuficiencia
Bisfosfonáty, vrátane Pamifosu, sa spájali s renálnou toxicitou, ktorá sa prejavovala zhoršením funkcie obličiek a potenciálne zlyhaním obličiek. Zhoršenie funkcie obličiek, progresia do zlyhania obličiek a dialýzy boli hlásené u pacientov po začiatočnej dávke alebo jednorazovej dávke Pamifosu. Po dlhodobej liečbe Pamifosom u pacientov s mnohopočetným myelómom sa hlásilo zhoršenie renálnej funkcie (vrátane zlyhania obličiek).

Pamifos sa vylučuje bez zmeny predovšetkým obličkami (pozri časť 5.2). Riziko renálnych nežiaducich účinkov tak môže byť vyššie u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Vzhľadom na riziko klinicky významného zhoršenia funkcie obličiek, ktoré môže viesť až k zlyhaniu obličiek, jednorazové dávky Pamifosu by nemali presiahnuť 90 mg a musí byť dodržaná odporúčaná doba infúzie (pozri časť 4.2).

Rovnako ako u ostatných intravenózne podávaných bisfosfonátov sa odporúča monitorovanie obličiek, napríklad meranie sérového kreatinínu pred každou dávkou Pamifosu.

U pacientov liečených dlhodobo častými infúziami Pamifosu, najmä u pacientov už trpiacich ochorením obličiek alebo s predispozíciou na poruchu funkcie obličiek (napr. pacienti s mnohopočetným myelómom a/alebo hyperkalciémiou vyvolanou nádorom), by sa pred každou dávkou Pamifosu mali hodnotiť bežné laboratórne a klinické renálne funkčné parametre.

U pacientov liečených na kostné metastázy alebo mnohopočetný myelóm je potrebné vysadiť dávku Pamifosu pri zhoršení renálnej funkcie (pozri časť 4.2).
Pamifos sa nemá používať s inými bisfosfonátmi, pretože ich kombinované účinky neboli skúmané.

S použitím pamidronátu sodného u hemodialyzovaných pacientov je veľmi málo skúseností.

Hepatálna insuficiencia
Keďže nie sú dostupné žiadne klinické údaje o pacientoch so závažnou insuficienciou pečene, nemožno dať žiadne osobitné odporúčania pre túto skupinu pacientov (pozri časť 4.2).

Suplementácia vápnika a vitamínu D
Ak nedošlo k hyperkalciémii, je potrebné pacientom s prevažne lytickými kostnými metastázami alebo mnohopočetným myelómom, ktorým hrozí nedostatok vápnika alebo vitamínu D, a pacientom

s Pagetovou chorobou kosti perorálne podávať suplementáciu vápnika a vitamínu D, aby sa minimalizovalo riziko hypokalciémie.

Osteonekróza čeľuste
Osteonekróza čeľuste (ONJ) bola hlásená v klinických skúšaniach a pri používaní po uvedení lieku na trh u pacientov užívajúcich pamidronát.

Začatie liečby alebo nového cyklu liečby sa musí odložiť u pacientov s nezahojenými otvorenými léziami mäkkých tkanív ústnej dutiny okrem prípadov zdravotne naliehavých situácií.
Pred liečbou bisfosfonátmi u pacientov so súbežnými rizikovými faktormi sa odporúča stomatologické vyšetrenie s náležitým preventívnym stomatologickým zákrokom a individuálne zhodnotenie pomeru prínosu a rizika.

Pri hodnotení individuálneho rizika vzniku ONJ sa musia posúdiť nasledujúce rizikové faktory:

- Sila bisfosfonátu (vyššie riziko pri silnejších zlúčeninách), spôsob podania lieku (vyššie riziko pri parenterálnom podaní), kumulatívna dávka bisfosfonátu
- Nádor, komorbidné ochorenia (napr. anémia, koagulopatie, infekcie), fajčenie
- Súbežné liečby: chemoterapia, inhibítory angiogenézy (pozri časť 4.5), rádioterapia v oblasti krku a hlavy, kortikosteroidy
- Stomatologické ochorenie, nedostatočná hygiena ústnej dutiny, periodontálne ochorenie, invazívne stomatologické zákroky (napr. extrakcie zubov) v anamnéze a nesprávne priliehajúce zubné náhrady

Počas liečby liekom Pamifos je potrebné všetkých pacientov poučiť, aby dodržiavali správnu hygienu ústnej dutiny, absolvovali bežné stomatologické kontroly a okamžite hlásili akékoľ vek príznaky v ústnej dutine, ako sú pohyblivosť zubov, bolesť alebo opuch alebo nehojace sa boľavé miesta alebo výtok. Počas liečby sa invazívne stomatologické zákroky majú vykonávať iba po dôkladnom posúdení a nesmú sa uskutočňovať v krátkom časovom odstupe od termínu podania pamidronátu.
Stomatologický chirurgický zákrok môže zhoršiť stav ochorenia u pacientov, u ktorých počas liečby bisfosfonátom vznikne osteonekróza čeľuste. Nie sú dostupné údaje, ktoré by ukázali, či prerušenie liečby bisfosfonátom znižuje riziko vzniku osteonekrózy čeľuste u pacientov, ktorí potrebujú stomatologické zákroky.

Plán manažmentu u pacientov, u ktorých vznikne ONJ, musí byť zostavený v úzkej spolupráci medzi ošetrujúcim lekárom a zubným lekárom alebo orálnym chirurgom s odbornosť ou v oblasti ONJ.

Pokiaľ je to možné, musí sa zvážiť dočasné prerušenie liečby pamidronátom, kým ochorenie neustúpi a nezmiernia sa podieľajúce sa rizikové faktory.

Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu
Pri používaní bisfosfonátov bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu, najmä v súvislosti s dlhodobou liečbou. K možným rizikovým faktorom osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí používanie steroidov a chemoterapia a/alebo miestne rizikové faktory, ako je infekcia alebo trauma. Možnosť osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu treba zvážiť u pacientov užívajúcich bisfosfonáty, ktorí majú ušné symptómy vrátane chronických ušných infekcií.

Atypické zlomeniny stehennej kosti
Pri liečbe bisfosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzálne zlomeniny stehennej kosti, predovšetkým u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili na osteoporózu. Tieto priečne alebo krátke šikmé zlomeniny môžu vzniknúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti, tesne pod malým trochanterom až po suprakondylickú časť. K týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientov sa niekoľko týždňov až mesiacov pred vznikom úplnej zlomeniny stehennej kosti vyskytne bolesť v stehne alebo slabine, pri zobrazovacom vyšetrení často spojená s charakteristikami únavovej zlomeniny. Zlomeniny sú často bilaterálne, preto sa má u pacientov

liečených bisfosfonátmi, ktorí utrpeli zlomeninu stehennej kosti, vyšetriť aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín. U pacientov s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej kosti sa má na základe individuálneho zhodnotenia prínosu a rizika pre pacienta zvážiť prerušenie liečby bisfosfonátmi.
Počas liečby bisfosfonátmi treba pacientov poučiť, aby hlásili akúkoľvek bolesť v stehne, bedre alebo slabine a každého pacienta s takýmito príznakmi je potrebné vyšetriť na prítomnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti.

Muskuloskeletálna bolesť
Po uvedení na trh bola hlásená silná bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov, niekedy až znemožňujúca pohyblivosť u pacientov používajúcich bisfosfonáty. Takéto hlásenia však neboli časté. Do tejto kategórie liekov patrí aj Pamifos (pamidronát sodný na infúziu). Čas do začatia týchto príznakov kolísal od jedného dňa do niekoľko mesiacov po začatí liečby týmto liekom. U väčšiny pacientov tieto príznaky ustúpili po ukončení liečby. Podsúbor pacientov mal recidívu symptómov po opätovnom podaní rovnakého lieku alebo iného bisfosfonátu.

Pomocné látky so známym účinkom
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pamidronát sodný sa podával súbežne s bežne používanými protinádorovými liekmi bez významných interakcií.

Pamifos sa nemá používať súbežne s inými bisfosfonátmi (pozri tiež časť 4.4).

Súbežné používanie iných bisfosfonátov, iných látok znižujúcich zvýšenú hladinu vápnika v krvi a kalcitonínu môže viesť k hypokalciémii s pridruženými klinickými príznakmi (parestézia, tetánia, hypotenzia).

Pamidronát sodný bol použitý v kombinácii s kalcitonínom u pacientov s ťažkou hyperkalciémiou, keď priniesol synergický efekt v podobe rýchlejšieho poklesu sérového kalcia.

Opatrnosť je nutná, keď sa pamidronát sodný používa s inými potenciálne nefrotoxickými liekmi.

U pacientov s mnohopočetným myelómom sa môže zvýšiť riziko poruchy funkcie obličiek pri podaní pamidronátu sodného v kombinácii s talidomidom.

Odporúča sa opatrnosť pri podávaní pamidronátu spolu s anti-angiogenetickým liekmi, keďže bol pozorovaný zvýšený výskyt ONJ u pacientov liečených súbežne týmito liekmi.

Keďže sa pamidronát viaže na kosti, teoreticky môže pri scintigrafickom vyšetrení kosti interferovať.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku
Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby.

Gravidita
Nie sú k dispozícii dostatočné údaje z použitia pamidronátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách neposkytli jednoznačný dôkaz o teratogenite. Pamidronát môže predstavovať riziko pre plod/novorodenca kvôli jeho farmakologickému pôsobeniu na homeostázu vápnika. Keď sa podáva zvieratám počas celého obdobia gravidity, pamidronát sodný môže spôsobiť poruchu mineralizácie kostí, najmä dlhých kostí, čo má za následok deformáciu zakrivenia.

Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Pamidronát sa preto nemá podávať gravidným ženám, okrem prípadov život ohrozujúcej hyperkalciémie. Dôkazy sú obmedzené iba na niekoľko prípadov, ale v prípade liečby žien so život ohrozujúcou hyperkalciémiou, je u novorodencov počas prvých dní po narodení potrebné sledovať prípadnú hypokalciémiu.

Laktácia
Veľmi obmedzené skúsenosti poukazujú na hladiny pamidronátu v materskom mlieku pod hranicou detekcie. Perorálna biologická dostupnosť je nízka, takže úplná absorpcia pamidronátu dojčaťom nie je pravdepodobná. Vzhľadom na veľmi obmedzené skúsenosti a potenciál pamidronátu významne ovplyvňovať mineralizáciu kostí sa však dojčenie počas liečby neodporúča.

Fertilita
Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov je potrebné upozorniť, že po infúzii Pamifosu sa môže objaviť ospalosť alebo závrat. V týchto prípadoch by nemali viesť vozidlá, obsluhovať potenciálne nebezpečné stroje ani zúčastňovať sa na iných aktivitách, ktoré môžu byť riskantné z dôvodu zníženej ostražitosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie na pamidronát sodný sú zvyčajne mierne a prechodné. Najčastejšie nežiaduce účinky sú asymptomatická hypokalciémia a horúčka (zvýšenie telesnej teploty o 1 – 2 °C), ktoré sa spravidla vyskytujú počas prvých 48 hodín po infúzii. Horúčka spravidla spontánne odznie a nevyžaduje si liečbu.

Akútne reakcie „podobné chrípke“ sa zvyčajne objavia iba po prvej infúzii pamidronátu. Lokálne zápaly mäkkého tkaniva sa v mieste podania infúzie objavujú často (≥ 1/100 až < 1/10), najmä pri najvyššej dávke.

Osteonekróza čeľuste
Prevažne u pacientov s nádorovými ochoreniami liečených liekmi na inhibíciu kostnej absorpcie, ako je Pamifos, boli hlásené prípady osteonekrózy (čeľuste) (pozri časť 4.4). Mnohým z týchto pacientov bola podávaná chemoterapia a kortikosteroidy a vyskytovali sa u nich prejavy lokálnej infekcie vrátane osteomyelitídy. Väčšina hlásení sa týka pacientov s nádorovými ochoreniami po extrakcii zubov alebo iných stomatologických chirurgických zákrokoch.

Atriálna fibrilácia
Keď sa porovnávali účinky zoledronátu (4 mg) a pamidronátu (90 mg) v jednej klinickej štúdii, počet atriálnych fibrilácií - nežiaducich udalostí - bol vyšší v pamidronátovej skupine (12/556, 2,2 %) ako v zoledronátovej skupine (3/563, 0,5 %). V minulosti sa v klinickej štúdii, ktorá skúmala pacientky s postmenopauzálnou osteoporózou, zistilo, že u pacientok liečených kyselinou zoledrónovou (5 mg) bol zvýšený výskyt atriálnych fibrilácií – závažných nežiaducich udalostí – v porovnaní s placebom (1,3 % v porovnaní s 0,6 %). Mechanizmus zvýšeného výskytu atriálnej fibrilácie v súvislosti s liečbou kyselinou zoledrónovou a pamidronátom nie je známy.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
Po uvedení lieku na trh boli hlásené nasledovné reakcie (frekvencia: zriedkavé):
Atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti (skupinová nežiaduca reakcia na bisfosfonáty).

Nežiaduce účinky (Tabuľka 2) sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie sa vyskytujúce najprv, s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2

Infekcie a nákazy	
Veľmi zriedkavé:	Reaktivácia herpes simplex, reaktivácia herpes zoster
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté:	Anémia, trombocytopénia, lymfocytopénia
Veľmi zriedkavé:	Leukopénia
Poruchy imunitného systému	
Menej časté:	Alergické reakcie vrátane anafylaktoidných reakcií, bronchospazmus/dyspnoe, Quinckeho (angioneurotický) edém
Veľmi zriedkavé:	Anafylaktický šok
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté:	Hypokalciémia, hypofosfatémia
Časté:	Hypokaliémia, hypomagneziémia
Veľmi zriedkavé:	Hyperkaliémia, hypernatriémia
Poruchy nervového systému	
Časté:	Symptomatická hypokalciémia (parestézia, tetánia), bolesti hlavy, nespavosť, spavosť
Menej časté:	Záchvaty, nepokoj, závraty, letargia
Veľmi zriedkavé:	Zmätenosť, zrakové halucinácie
Poruchy oka	
Časté:	Konjunktivitída
Menej časté:	Uveitída (iritída, iridocyklitída)
Veľmi zriedkavé:	Skleritída, episkleritída, xantopsia
Neznáme:	Orbitálny zápal
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Veľmi zriedkavé:	Zlyhanie ľavej komory (dyspnoe, pulmonálny edém), kongestívne zlyhanie srdca (edém) spôsobené preťažením tekutinou
Neznáme:	Atriálna fibrilácia
Poruchy ciev	
Časté:	Hypertenzia
Menej časté:	Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi zriedkavé:	Akútny syndróm respiračnej tiesne, intersticiálna choroba pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté:	Nauzea, vracanie, anorexia, bolesť brucha, hnačka, zápcha, gastritída
Menej časté:	Dyspepsia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté:	Vyrážky
Menej časté:	Pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté:	Prechodná bolesť kostí, bolesť kĺbov a svalov
Menej časté:	Svalové kŕče, osteonekróza
Zriedkavé:	Atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti

Veľmi zriedkavé:	Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov)
Neznáme:	Osteonekróza čeľuste
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté:	Akútne renálne zlyhanie
Zriedkavé:	Fokálna segmentálna glomeruloskleróza zahŕňajúca kolapsujúci variant, nefrotický syndróm
Veľmi zriedkavé:	Zhoršenie už existujúceho renálneho ochorenia, hematúria, porucha renálnych kanálikov, tubulointersticiálna nefritída, glomerulonefropatia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Horúčka a symptómy podobné chrípke sprevádzané nevoľnosťou, zimnicou, únavou a návalmi horúčavy
Časté:	Reakcie v mieste podania infúzie (bolesť, začervenanie, opuch, stvrdnutie, zápal žíl, tromboflebitída), celková bolesť tela
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté:	Zvýšenie kreatinínu v sére
Menej časté:	Neprimerané hodnoty funkčných testov pečene, zvýšenie močoviny v sére

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na (pozri podrobnosti uvedené ďalej).

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia vigilancie
Kvetná 11
SK-825 08 Bratislava
Tel: + 421 2 507 01 206
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk
Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov
Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/

4.9 Predávkovanie

Pacienti, ktorí dostali vyššie dávky ako sú odporúčané, majú byť starostlivo sledovaní. V prípade klinicky významnej hypokalciémie s parestéziou, tetániou a hypotenziou možno dosiahnuť zvrat infúziou glukónanu vápenatého. Pri pamidronáte sa neočakáva akútna hypokalciémia, keďže plazmatické hladiny vápnika klesajú postupne počas niekoľkých dní po liečbe.
Nie sú k dispozícii informácie o predávkovaní pamidronátom sodným.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá ovplyvňujúce stavbu a mineralizáciu kostí, Bisfosfonáty, ATC kód: M05BA03

Mechanizmus účinku
Pamidronát sodný, liečivo Pamifosu, je silný inhibítor osteoklastickej resorpcie kostí. Pevne sa viaže na kryštály hydroxyapatitu a inhibuje tvorbu a rozpúšťanie týchto kryštálov *in vitro*. Inhibícia osteoklastickej resorpcie kostí *in vivo* môže byť aspoň čiastočne spôsobená väzbou lieku na minerálnu zložku kosti.

Pamidronát bráni prístupu prekurzorov osteoklastov ku kosti a ich následnej premene na zrelé, absorbujúce osteoklasty. Zdá sa však, že miestny a priamy antiresorpčný účinok bisfosfonátu viazaného na kosť je prevažujúcou zložkou mechanizmu účinku *in vitro* a *in vivo*.

Experimentálne štúdie ukázali, že pamidronát inhibuje osteolýzu vyvolanú nádorom, ak sa podá pred alebo v čase inokulácie alebo transplantácie nádorových buniek. Biochemické zmeny, ktoré sú odrazom inhibičného účinku pamidronátu sodného na hyperkalciémiu vyvolanú nádorom, charakterizuje pokles vápnika a fosfátu v sére a sekundárne zníženie vylučovania vápnika, fosfátu a hydroxyprolínu močom. Dávkou 90 mg sa dosiahne normokalciémia u viac ako 90 % pacientov. Normalizácia plazmatických hladín vápnika môže tiež znormalizovať plazmatické hladiny hormónu prištítnej žľazy u adekvátne rehydratovaných pacientov.
Sérové hladiny proteínu súvisiaceho s hormónom prištítnej žľazy (PTHrP) nepriamo úmerne korelujú s odpoveďou na pamidronát. Lieky, ktoré inhibujú tubulárnu reabsorpciu vápnika alebo vylučovanie PTHrP, môžu pomôcť pacientom, ktorí nereagujú na pamidronát.

Hyperkalciémia môže viesť k poklesu objemu extracelulárnej tekutiny a zníženiu rýchlosti glomerulárnej filtrácie (GFR). Kontrolou hyperkalciémie pamidronát sodný zlepšuje GFR a znižuje zvýšené hladiny kreatinínu v sére väčšiny pacientov.

Keď sa používa doplnkovo k systematickej antineoplastickej liečbe, pamidronát zmenšuje skeletálne komplikácie nevertebrálnych fraktúr, komplikácie rádioterapie/chirurgických výkonov na kosti a predlžuje čas prvej skeletálnej udalosti.
Pamidronát môže tiež znížiť bolesť kosti asi u 50 % žien s pokročilým karcinómom prsníka a klinicky dokázanými kostnými metastázami. U žien s neprimeranými snímkami kostí, ale normálnymi jednoduchými röntgenovými snímkami, má byť bolesť primárnym cieľom liečby.

Pamidronát vykázal zníženie bolesti, zníženie počtu patologických fraktúr a potreby rádioterapie, upravil hyperkalciémiu a zlepšil kvalitu života u pacientov s pokročilým mnohopočetným myelómom.

Meta-analýza bisfosfonátov u > 1 100 pacientov s mnohopočetným myelómom ukázala, že NNT (počet pacientov s potrebou liečby) na prevenciu vertebrálnej fraktúry bol 10 a NNT na prevenciu jedného pacienta pociťujúceho bolesť bol 11 s najlepšími účinkami pozorovanými s pamidronátom a klodronátom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pamidronát má silnú afinitu ku kalcifikovaným tkanivám a úplná eliminácia pamidronátu z organizmu sa nepozoruje v časovom horizonte experimentálnych štúdií. Kalcifikované tkanivá sa preto považujú za miesto „zdanlivej eliminácie“.

Absorpcia
Pamidronát sodný sa podáva intravenóznou infúziou. Absorpcia je podľa definície kompletná na konci infúzie.

Distribúcia
Koncentrácie pamidronátu v plazme rýchlo stúpnu po začatí infúzie a rýchlo klesnú, keď sa infúzia zastaví. Zdanlivý distribučný polčas v plazme je asi 0,8 hodiny. Zdanlivé rovnovážne koncentrácie sa preto dosiahnu infúziami, ktoré trvajú viac ako 2 – 3 hodiny. Maximálne plazmatické koncentrácie

pamidronátu, asi 10 nmol/ml, sa dosiahnu po podaní 60 mg intravenóznou infúziou trvajúcou dlhšie ako 1 hodinu.

Podobný podiel (asi 50 %) dávky sa uchováva v organizme po podaní rôznych dávok (30 – 90 mg) pamidronátu sodného nezávisle od trvania infúzie (4 alebo 24 hodín). Akumulácia pamidronátu v kostiach teda nie je obmedzená kapacitou a závisí jedine od podanej celkovej kumulatívnej dávky. Podiel cirkulujúceho pamidronátu viazaného na bielkoviny plazmy je relatívne nízky (menej ako 50 %) a zvyšuje sa, keď sú koncentrácie vápnika patologicky zvýšené.

Eliminácia
Pamidronát zjavne nie je eliminovaný biotransformáciou. Po intravenóznej infúzii sa asi 20 – 55 % dávky vylúči do moču v priebehu 72 hodín ako nezmenený pamidronát. V časovom horizonte experimentálnych štúdií sa zvyšný podiel dávky zadrží v organizme. Z urinálnej eliminácie pamidronátu možno pozorovať dve fázy rozpadu so zdanlivými polčasmi asi 1,6 a 27 hodín. Celkový plazmatický a renálny klírens bol opísaný ako 88 – 254 ml/min, resp. 38 – 60 ml/min. Zdanlivý plazmatický klírens je asi 180 ml/min. Zdanlivý renálny klírens je asi 54 ml/min a renálny klírens má tendenciu korelovať s klírensom kreatinínu.

Charakteristiky u pacientov
Hepatálny a metabolický klírens pamidronátu nie je významný. Preto sa neočakáva, že by porucha funkcie pečene vplývala na farmakokinetiku pamidronátu sodného. Keďže nie sú dostupné žiadne klinické údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, pre túto skupinu pacientov nemožno dať žiadne špecifické odporúčania. Pamifos vykazuje malý potenciál interakcie s inými liečivami na metabolickej úrovni i na úrovni väzby na bielkoviny (pozri časť 5.2 vyššie).
Farmakokinetická štúdia vykonaná s pacientmi s karcinómom nevykázala žiadne rozdiely v AUC pamidronátu v plazme medzi pacientmi s normálnou renálnou funkciou a pacientmi s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) bola AUC pamidronátu asi 3-krát vyššia než u pacientov s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu > 90 ml/min).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U gravidných potkanov sa dokázal prechod pamidronátu placentou a akumuláciu v kostiach plodu spôsobom podobným tomu, ktorý sa pozoroval u dospelých zvierat. Pamidronát sodný vykázal predĺženie trvania gravidity a pôrodu u potkanov s následnou zvýšenou mortalitou mláďat, keď sa podával perorálne v denných dávkach 60 mg/kg (približne zodpovedá 1,2 mg/kg intravenózne) a vyšších (0,7-krát vyšších ako je najvyššia odporúčaná dávka pre ľudí na jednorazovú intravenóznu infúziu).

Štúdie s intravenóznym podaním pamidronátu sodného gravidným potkanom neposkytli jednoznačný dôkaz o teratogenite, hoci vysoké dávky (12 a 15 mg/kg/deň) sa spájali s materskou toxicitou a abnormalitami fetálneho vývinu (fetálny edém a skrátenie kostí) a dávky 6 mg/kg a vyššie so zníženou osifikáciou. Nižšie intravenózne dávky pamidronátu sodného (1 – 6 mg/kg/deň) interferovali (predpôrodné ťažkosti a fetotoxicita) s normálnym pôrodom u potkanov. Tieto účinky: abnormality fetálneho vývinu, predĺžený pôrod a znížená miera prežívania mláďat boli pravdepodobne spôsobené znížením materských hladín vápnika v sére.

U gravidných králikov sa skúmali iba nízke intravenózne dávky z dôvodu materskej toxicity, no najvyššia použitá dávka (1,5 mg/kg/deň) sa spájala so zvýšenou mierou absorpcie a zníženou osifikáciou. Neexistuje však dôkaz o teratogenite.

Toxicita pamidronátu je charakterizovaná priamymi (cytotoxickými) účinkami na orgány, ktoré sú výdatne zásobované krvou, ako sú žalúdok, pľúca a obličky. V štúdiách na zvieratách s intravenóznym podaním boli najvýznamnejšími a konzistentne nečakanými účinkami liečby lézie renálnych kanálikov.

Karcinogenita a mutagenita
Pamidronát sodný pri dennom perorálnom podávaní nebol karcinogénny v 80-týždňovej alebo 104-týždňovej štúdii na myšiach.
Pamidronát sodný nevykázal genotoxickú aktivitu v štandardnej batérii skúšok na génové mutácie a poškodenie chromozómov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Pamidronát tvorí komplexy s dvojmocnými katiónmi a nemá sa pridávať do intravenóznych roztokov obsahujúcich vápnik.
Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Roztoky pamidronátu sodného nie sú rozpustné v lipofilných výživových roztokoch, napr. v oleji zo sójových bôbov.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka: 4 roky

Čas použiteľnosti po zriedení s 5 % roztokom glukózy alebo s 0,9 % roztokom chloridu sodného: chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa dokázala počas 96 hodín pri teplote 25 °C.
Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, dĺžka uchovávania a podmienky uchovávania pred použitím sú zodpovednosťou používateľa a za normálnych okolností by nemali byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčné liekovky z bezfarebného skla 5 ml/10 ml/20 ml/30 ml (Ph. Eur., typ 1) a brómbutylové gumové zátky (Ph. Eur., typ 1).
Veľkosti balenia:
1, 4 alebo 10 injekčných liekoviek obsahujúcich 5 ml infúzneho koncentrátu. Tiež dostupné ako multibalenia so 4 baleniami, z ktorých každé obsahuje 1 injekčnú liekovku.
1, 4 alebo 10 injekčných liekoviek obsahujúcich 10 ml infúzneho koncentrátu. Tiež dostupné ako multibalenia so 4 baleniami, z ktorých každé obsahuje 1 injekčnú liekovku.
1, 4 alebo 10 injekčných liekoviek obsahujúcich 20 ml infúzneho koncentrátu. Tiež dostupné ako multibalenia so 4 baleniami, z ktorých každé obsahuje 1 injekčnú liekovku.
1, 4 alebo 10 injekčných liekoviek obsahujúcich 30 ml infúzneho koncentrátu. Tiež dostupné ako multibalenia so 4 baleniami, z ktorých každé obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred podaním sa musí zriediť s 5 % roztokom glukózy alebo s 0,9 % roztokom chloridu sodného. Koncentrácia pamidronátu sodného v infúznom roztoku nemá presiahnuť 90 mg/250 ml.

Nepoužívajte roztok, keď sú prítomné častice.
Akákoľvek časť obsahu zostávajúca po použití sa má zlikvidovať.

Pamifos infúzny koncentrát je len na jednorazové použitie.
Nariedený infúzny roztok sa má vizuálne prezrieť a majú sa použiť iba číre roztoky bez častíc.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0199/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. mája 2006
Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. decembra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023