

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pamitor 30 mg **koncentrat** za raztopino za infundiranje

Pamitor 60 mg **koncentrat** za raztopino za infundiranje

Pamitor 90 mg **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 15 mg dinatrijevega pamidronata, kar ustreza 12,6 mg pamidronske kisline.

Ena ampula (2 ml) vsebuje 30 mg dinatrijevega pamidronata, kar ustreza 25,2 mg pamidronske kisline.

Ena ampula (4 ml) vsebuje 60 mg dinatrijevega pamidronata, kar ustreza 50,4 mg pamidronske kisline.

Ena ampula (6 ml) vsebuje 90 mg dinatrijevega pamidronata, kar ustreza 75,6 mg pamidronske kisline.

Ena ampula (4 ml) vsebuje več kot 1 mmol (23 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Zdravilo je brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje bolezni in stanj, povezanih s povečano dejavnostjo osteoklastov:

- hiperkalcemija zaradi neoplazme;
- osteoliza zaradi rakavih zasevkov v kosti in zaradi multiplega mieloma;
- Pagetova bolezen.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje bolnikov s hiperkalcemijo zaradi neoplazme

Pred začetkom zdravljenja priporočamo rehidracijo s pomočjo intravenske infuzije fiziološke raztopine.

Priporočeni skupni odmerek je odvisen od vrednosti bolnikove plazemske koncentracije kalcija pred začetkom zdravljenja.

V nadaljevanju navajamo priporočila, ki so izpeljana iz kliničnih podatkov, temelječih na nekorigiranih vrednostih kalcija. Kljub temu so priporočeni odmerki primerni tudi za dobro rehidrirane bolnike z vrednostmi kalcija, korigiranimi glede na serumske proteine ali albumine.

Začetna plazemska koncentracija kalcija		Skupni odmerek	Koncentracija infuzijske raztopine	Priporočena hitrost infuzije
mmol/l	mg % (mg/100 ml)	mg	mg/ml	mg/h
do 3,0	do 12,0	30	30/125	22,5
3,0 – 3,5	12,0 – 14,0	30 ali 60	30/125 60/250	22,5
3,5 – 4,0	14,0 – 16,0	60 ali 90	60/250 90/500	22,5
≥ 4,0	> 16,0	90	90/500	22,5

Pomembno zmanjšanje vrednosti serumskega kalcija so ponavadi opazili v 24 do 48 urah po aplikaciji zdravila. Največji padec vrednosti serumskega kalcija (normalizacijo) pa so zabeležili v 3 do 7 dneh po aplikaciji zdravila. V primeru, da se hiperkalcemija znova pojavi ali pa se v dveh dneh po aplikaciji zdravila vrednost serumskega kalcija ne zniža, lahko zdravljenje v skladu s smernicami ponavljamo do želenega učinka. Na podlagi dosedanjih kliničnih izkušenj lahko sklepamo, da učinek zdravila Pamitor upada s številom zdravljenj.

Skupni odmerek lahko apliciramo, bodisi v enkratni infuziji, bodisi v več infuzijah v 2 do 4 zaporednih dneh. Največji odmerek takšnega terapevtskega cikla lahko znaša 90 mg ne glede na to, ali gre za začetni ali nadaljevalni cikel. Po dostopnih podatkih višji odmerki nimajo nobenega dodatnega oziroma večjega kliničnega učinka.

Odmerjanje pri bolnikih z napredovalo ledvično okvaro

Farmakokinetične študije kažejo, da pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo, ne glede na stopnjo bolezenskega procesa, prilagajanje odmerka ni potrebno. Povprečna površina pod krivuljo koncentracije v plazmi (AUC) je pri bolnikih z neoplazmo in tveganjem za kostne zasevke pri ledvični odpovedi (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min (0,5 ml/s)) približno podvojena. Zaradi omejenih kliničnih izkušenj pa vseeno priporočamo, da pri bolnikih z napredovalo ledvično okvaro (več kot dvakratna vrednost koncentracije serumskega kreatinina glede na normalno vrednost) največja hitrost pretoka infuzije ne preseže 20 mg/h.

Zdravljenje bolnikov s kostnimi rakavimi zasevki ali multiplim mielomom

Za zdravljenje bolnikov s kostnimi rakavimi zasevki ali multiplim mielomom je priporočeni odmerek 90 mg zdravila Pamitor vsake 4 tedne v enkratnem odmerku (infuziji).

Pri bolnikih s kostnimi zasevki, ki sočasno prejemajo kemoterapijo v tritedenskih intervalih, lahko uporabljamo zdravilo Pamitor tudi v tritedenskih intervalih.

Indikacija	Shema zdravljenja	Infuzijska raztopina (mg/ml)	Pretok infuzije (mg/h)
Kostni zasevki	90 mg/2 h vsake 4 tedne	90/250	45
Multipli mielom	90 mg/4 h vsake 4 tedne	90/500	22,5

Zdravljenje bolnikov s Pagetovo boleznijo

Priporočeni skupni odmerek za zdravljenje bolnikov s Pagetovo boleznijo z zdravilom Pamitor je od 180 do 210 mg. Skupni odmerek lahko porazdelimo v 6 odmerkov po 30 mg enkrat tedensko (skupni odmerek 180 mg) ali v 3 odmerke po 60 mg vsaka 2 tedna. Če se odločimo za zdravljenje z odmerki po 60 mg, je priporočljivo, da uporabimo kot začetni odmerek 30 mg (skupni odmerek znaša tako 210 mg), saj se ob prvi infuziji pogosto pojavijo simptomi, podobni gripi. Opisano shemo zdravljenja (brez začetnega odmerka) lahko po preteku 6 mesecev ponovimo, dokler ne dosežemo remisije ali pa če pride do ponovitve bolezni.

Shema zdravljenja	Odmerjanje	Infuzijska raztopina (mg/ml)	Pretok infuzije (mg/h)
Skupni odmerek 180 mg	6 x 30 mg, vsakič 1-krat tedensko 6 tednov	30/ \geq 250 – 500	15
Skupni odmerek 210 mg	Začetnih 30 mg, nato 3 x 60 mg vsakič v presledku po 2 tedna	30 ali 60/ \geq 250 – 500	15
Ponavljjanje zdravljenja na 6 mesecev: skupni odmerek 180 mg	3 x 60 mg vsakič s presledkom 2 tednov	60/500	15

Bolniki z okvarjeno jetrno funkcijo

Farmakokinetična študija je pokazala, da prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo blažje ali srednje stopnje ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

O uporabi pri otrocih ni nobenih podatkov oziroma izkušenj.

Zaradi omejenih kliničnih izkušenj je zdravilo Pamitor namenjeno izključno za zdravljenje odraslih bolnikov.

Način in trajanje zdravljenja

Zdravilo, namenjeno počasni intravenski infuziji, razredčimo s fiziološko raztopino ali 5 % raztopino glukoze.

Zdravila Pamitor ne smemo mešati z infuzijskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij.

Zdravila Pamitor ne smemo injicirati v obliki bolusa (glejte poglavje 4.4).

Hitrost pretoka infuzije ne sme preseči 60 mg/h (1 mg/min). Koncentracija zdravila Pamitor v pripravljeni infuzijski raztopini ne sme prekoračiti 90 mg/250 ml. Infuzija z odmerkom 90 mg naj bi običajno stekla v 2 urah.

Pri bolnikih z multiplim mielomom in pri bolnikih s hiperkalcemijo zaradi neoplazme priporočamo zdravljenje z odmerkom 90 mg v maksimalni koncentraciji 90 mg/500 ml, infuzijski čas pa naj bo 4 ure, hitrost pretoka infuzije bo tako 22,5 mg/uro.

Da bi čimbolj zmanjšali reakcije na mestu vboda infuzijske kanile, kanilo vstavimo pazljivo v ustrezno večjo veno.

4.3 Kontraindikacije

Znana preobčutljivost za dinatrijev pamidronat ali druge difosfonate ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Po začetku zdravljenja z zdravilom Pamitor moramo spremljati serumske vrednosti elektrolitov, kalcija in fosfatov.

Posebna pazljivost je potrebna pri zdravljenju bolnikov z napredovalo ledvično okvaro (več kot dvakratno povečanje koncentracije serumskega kreatinina nad normalno vrednost, glejte poglavje 4.2).

Zdravila Pamitor ne smemo uporabljati pri bolnikih z ledvično odpovedjo.

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Pamitor, še zlasti bolnikom s hiperkalcemijo ali že obstoječo ledvično boleznijo, moramo redno preverjati klinične in laboratorijske kazalce ledvične funkcije.

Za bolnike z jetrno odpovedjo posebnih priporočil glede uporabe zdravila Pamitor ni, saj ni zadosti ustreznih kliničnih podatkov.

Bolnikom z boleznimi srca, zlasti starejšim, lahko dodatna obremenitev s soljo povzroči srčno popuščanje (klinična slika popuščenja levega prekata ali dekompenziranega srčnega popuščenja). Zvišana telesna temperatura (simptomi, podobni gripi), lahko prav tako povzroči podobno poslabšanje.

Bolnikom s Pagetovo boleznijo, ki so izpostavljeni tveganju pomanjkanja kalcija ali vitamina D, bi morali nadomeščati kalcij in vitamin D, tako da bi tveganje za pojav hipokalcemije čimbolj zmanjšali.

Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

Bolnikom je treba svetovati, naj v času zdravljenja z difosfonati sporočijo kakršnekoli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

Pri onkoloških bolnikih, ki so jih zdravili s terapevtskimi shemami, ki so vključevale difosfonate, so opisovali osteonekrozo čeljustnice. Mnogi izmed teh bolnikov so sočasno prejemali kemoterapijo in kortikosteroide. Večino opisanih primerov so povezovali s stomatološkim zdravljenjem, npr. z ekstrakcijami zob. Pri mnogih je prišlo do lokalnih okužb, vključno z osteomielitisom.

Pri bolnikih s sočasnimi dejavniki tveganja (npr. rakom, kemoterapijo, kortikosteroide, slabo ustno higieno) je treba pred zdravljenjem z difosfonati razmisliti o zobozdravstvenem pregledu z ustreznimi preventivnimi ukrepi.

Med zdravljenjem naj bi se ti bolniki čimbolj izogibali invazivnim stomatološkim ukrepom.

Pri bolnikih, pri katerih je med zdravljenjem z difosfonati prišlo do osteonekroze čeljustnice, lahko stomatološka operacija še poslabša stanje.

Za bolnike, ki potrebujejo stomatološko zdravljenje, ni na voljo nobenih podatkov, da bi prekinitev zdravljenja z difosfonati znižala tveganje za pojav osteonekroze čeljustnice.

Za vsak terapevtski načrt je odločilna klinična ocena lečečega zdravnika, ki jo opravi na podlagi individualne presoje koristi in tveganja za bolnika.

Hiperkalcemija in z njo povezani premik elektrolitov med zunaj- in znotrajceličnim prostorom, kakor tudi zdravljenje hiperkalcemije same, lahko povzročita mišične krče.

Zdravila Pamitor ne smemo injicirati v obliki bolusa, saj takšen način aplikacije povzroči visoke koncentracije zdravila na mestu aplikacije in tako se poveča verjetnost pojava hudih lokalnih reakcij in tromboflebitisa.

Zdravilo Pamitor moramo zato vedno razredčiti in aplicirati v obliki počasne intravenske infuzije (glejte poglavje 4.2). Zdravila Pamitor ne smemo mešati ali dodajati infuzijskim raztopinam, ki vsebujejo kalcij.

Intraarterijskim injekcijam se moramo izogibati.

Pri vsakem ravnanju z zdravilom je potrebno paziti, da ne pride do mikrobiološke kontaminacije.

Pri uporabi odmerkov, enakih oziroma večjih od 4 ml, je treba upoštevati, da vsebnost natrija presega 1 mmol (23 mg). To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojnega učinkovanja med zdravilom Pamitor in zdravili, ki se uporabljajo pri zdravljenju neoplazem, niso ugotovili.

Zdravilo Pamitor so uporabili v kombinaciji s kalcitoninom za zdravljenje hude hiperkalcemije, saj imata učinkovini sinergistični učinek. Ob sočasni uporabi je prišlo do hitrejšega padca koncentracije kalcija v serumu.

Zdravila Pamitor ne smemo uporabljati sočasno z drugimi difosfonati, saj učinkovanje takšnih kombinacij ni preverjeno (glejte poglavje 4.3).

Zdravila Pamitor ne smemo mešati z infuzijskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij.

4.6 Nosečnost in dojenje

Obstajajo le skrajno skope klinične izkušnje (en primer) o uporabi zdravila Pamitor pri nosečih ženskah. Zdravljenje med nosečnostjo zato odsvetujemo, razen pri nosečnicah s hiperkalcemijo, ki ogroža življenje. Glede izkušenj pri živalih glejte poglavje 5.3.

O uporabi zdravila Pamitor v obdobju dojenja ni nobenih kliničnih izkušenj. Študija na doječih podganah pa dokazuje, da se zdravilo Pamitor izloča v materino mleko. Matere, ki se zdravijo z zdravilom Pamitor, zaradi nezadostnih kliničnih izkušenj, ne bi smele dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Po infuziji raztopine zdravila Pamitor se zgolj redko pojavi omotica in/ali vrtoglavica. V teh primerih ni priporočljivo, da bi bolniki vozili, upravljali potencialno nevarne stroje ali opravljali dejavnosti, kjer je lahko nepopolna pozornost nevarna.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so na splošno blagi in prehodni. Najpogostejši neželeni učinki so asimptomatska hipokalcemija in zvišana telesna temperatura (zvišanje telesne temperature za več kot 1 °C, ki se pojavi predvsem ob prvem odmerku in traja največ 48 ur). Opisano zvišanje telesne temperature ne zahteva posebnega zdravljenja.

Simptomatska hipokalcemija se redko pojavi.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni

Zelo redko: ponovitev herpesa (*herpes simplex* ali *herpes zoster*).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosto: limfocitopenija;

redko: trombocitopenija; poročali so o enem primeru akutne limfoblastne levkemije, vendar vzročna povezava med boleznijo in zdravljenjem z zdravilom Pamitor ostaja nepojasnjena oziroma neopredeljena;

zelo redko: levkopenija.

Bolezni imunskega sistema

Občasno: alergijske reakcije vključno z anafilaktičnimi reakcijami;

zelo redko: anafilaktični šok.

Bolezni živčevja

Pogosto: glavobol;

občasno: motorični nemir, zmedenost, omotica, nespečnost, somnolenca, letargija;

redko: simptomatska hipokalcemija (parestezije, tetanija), epileptični napadi, vidne halucinacije.

Očesne bolezni

Redko: vnetje očesne veznice, uveitis (iritis, iridociklitis), skleritis, episkleritis, ksantopsija (rumen videz vseh predmetov).

Srčne bolezni

Zelo redko: popuščanje levega srčnega prekata (dispneja, pljučni edem), kongestivno srčno popuščanje (edemi) ob prenegli ali pretirani hidraciji.

Žilne bolezni

Občasno: arterijska hipotenzija, arterijska hipertenzija.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasno: bronhospazem, dispneja.

Bolezni prebavil

Pogosto: slabost, bruhanje;
občasno: anoreksija, bolečina v trebuhu, driska, zaprtje, dispepsija;
redko: gastritis.

Bolezni kože in podkožja

Občasno: eksantem, srbečica, Quinckejev (angionevrotski) edem.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosto: prehodne bolečine v kosteh (okrepljene pri Pagetovi bolezni), artralgiya, mialgiya, bolečina po celem telesu;
občasno: mišični krči.

Bolezni sečil

Zelo redko: hematurija, akutna ledvična odpoved, poslabšanje že obstoječe ledvične bolezni.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosto: zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi, ki so občasno povezani s slabim počutjem, mrazenjem, utrujenostjo in navali vročine;
pogosto: reakcije na mestu aplikacije: bolečine, rdečina, otekline, zatrdlina, flebitis, tromboflebitis.

Preiskave

Zelo pogosto: asimptomatska hipokalcemija, hipofosfatemija;
pogosto: hipomagneziemija;
občasno: hiperkaliemija, hipokaliemija, hipernatriemija;
redko: nenormalne vrednosti kazalcev jetrne funkcije, zvišane serumske koncentracije kreatinina in sečnine.

Mnogi od naštetih neželenih učinkov nimajo dokazane vzročne povezave z zdravljenjem in so lahko posledica osnovne bolezni.

V kliničnem preskušanju, v katerem so primerjali učinke zoledronske kisline (4 mg) in pamidronata (90 mg), so ugotovili večje število z atrijsko fibrilacijo povezanih neželenih učinkov v skupini, ki je prejela pamidronat (12/556, 2,2 %), kot v skupini, ki je prejela zoledronsko kislino (3/563, 0,5 %). Pred tem so v kliničnem preskušanju pri bolnicah s pomenopavzalno osteoporozo ugotovili večji delež resnih z atrijsko fibrilacijo povezanih neželenih učinkov pri bolnicah, ki so prejemale zoledronsko kislino (5 mg), kot pri tistih, ki so prejemale placebo (1,3 % v primerjavi z 0,6 %). Mehanizem večje pogostnosti atrijske fibrilacije med zdravljenjem z zoledronsko kislino in pamidronatom ni znan.

Izkušnje v obdobju trženja

V okviru spremljanja zdravil na trgu so posamezni bolniki, zdravljeni z difosfonati, poročali o pojavu osteonekroze (predvsem v predelu čeljusti).

Pri mnogih je prišlo do lokalne okužbe, vključno z osteomielitisom. Pri večini poročenih primerov gre za onkološke bolnike po ekstrakciji zob ali drugih stomatoloških operacijah. Za osteonekrozo čeljustnice obstajajo mnogi, dobro dokumentirani dejavniki tveganja, vključno z diagnozo raka, sočasnim zdravljenjem (kot npr. kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi) in spremljajoče bolezni (npr. anemija, koagulopatija, okužbe, predhodne ustne bolezni). Čeprav niso ugotovili povezave, se je treba izogniti stomatološki operaciji, saj ta lahko podaljša čas do okrevanja (glejte poglavje 4.4)

Med izkušnjami v obdobju trženja so poročali o naslednjih neželenih učinkih (pogostnost je redka): atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice (za difosfonate značilen neželeni učinek).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastropitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: +386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolniki, ki so prejeli večje odmerke od priporočenih, potrebujejo skrben nadzor. Če ugotovimo klinično pomembno hipokalcemijo s parestezijami, tetanijo in hipotenzijo, lahko infuzija kalcijevega glukonata stanje izboljša.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti, oznaka ATC: M05BA03.

Dinatrijev pamidronat je močan zaviralec osteoklastične resorpcije kosti. *In vitro* se močno veže na površino kristalov hidroksiapatita in zavira nastajanje in raztapljanje teh kristalov. *In vivo* dinatrijev pamidronat vsaj delno zavira osteoklastično resorpcijo kosti zaradi vezave na mineralizirani del kostnega tkiva.

Dinatrijev pamidronat zavira absorpcijo celic-predstopenj osteoklastov na kostno tkivo in tako spodbujeno diferenciacijo v zrele osteoklaste, ki so sposobni kostne resorpcije. Vse pa kaže, da je prevladujoči način delovanja na kosti vezanih difosfonatov tako *in vivo* kot *in vitro* njihov lokalni in neposredni antiresorpcijski učinek.

Eksperimentalne študije so pokazale, da dinatrijev pamidronat zavira osteolizo, ki jo povzroči neoplazma, če ga uporabimo pred inokulacijo ali ob njej oziroma presaditvi tumorskih celic.

Znižanje serumske koncentracije kalcija in zmanjšano izločanje kalcija, fosfatov in hidroksiprolina v urinu so biokemični kazalci zaviralnega oziroma zdravilnega učinkovanja zdravila Pamitor na osteolizo in predvsem hiperkalcemijo, ki ju je povzročila neoplazma.

Normalizacija plazemske koncentracije kalcija lahko pri ustrezno hidriranih bolnikih povzroči tudi normalizacijo plazemskega nivoja obščitničnega hormona (PTH), ki je zaradi hiperkalcemije znižan.

V kliničnih raziskavah je prišlo pri vrsti bolnikov s kostnimi zasevki po zdravljenju z zdravilom Pamitor do trajnega zmanjšanja bolečin v kosteh, poraba protibolečinskih sredstev pa se je ustrezno zmanjšala. Če so uporabili zdravilo Pamitor v kombinaciji z uveljavljenim zdravljenjem neoplazem, so ugotovili upočasnen razvoj kostnih zasevkov. Dodatno so pri študiju osteolitičnih kostnih zasevkov, ki se niso odzvali na citotoksično in hormonsko zdravljenje, dokazali radiološke znake stabilizacije ali sklerozacije v 11 do 17 %.

Pagetova bolezen z značilnimi omejenimi področji povečane resorpcije in tvorbe nove kosti ter s kakovostno spremenjeno gradnjo kosti, se dobro odzove na zdravljenje z zdravilom Pamitor. Ugoden učinek so lahko dokazali klinično s simptomatskim izboljšanjem in scintigrafsko preiskavo kosti kakor tudi z biokemičnimi kazalci, kot so zmanjšanje koncentracije hidroksiprolina v urinu in alkalne fosfataze v serumu.

Zdravilo Pamitor je tako kot drugi difosfonati izkazalo ugoden učinek na metabolne bolezni kosti, kot je na primer osteoporozo. Vendar pa je pri tem šlo za t.i. odprte klinične raziskave ali pa so študije zajele zgolj manjše število bolnikov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne farmakokinetične lastnosti

Dinatrijev pamidronat se veže na kalcificirana tkiva z visoko afiniteto. V času, določenim v eksperimentalnih raziskavah, se ni polno izločil iz telesa. Domnevamo lahko, da so zato kalcificirana tkiva prostor »navidezne eliminacije«.

Absorpcija

Dinatrijev pamidronat apliciramo z intravensko infuzijo. Popolno absorpcijo celotne količine zdravilne učinkovine po definiciji dosežemo do konca infuzije.

Porazdelitev

Koncentracija dinatrijevega pamidronata v plazmi se po začetku infuzije hitro poveča in po njenem koncu hitro zmanjša. Navidezni razpolovni čas v plazmi znaša 0,8 ure. Navidezno ravnotežno plazemsko koncentracijo tako dosežemo z infuzijo, ki traja več kot 2 do 3 ure. Vrh plazemske koncentracije dinatrijevega pamidronata, ki znaša približno 10 nmol/l, dosežemo z intravensko infuzijo 60 mg odmerka v času ene ure.

Vrednost navideznega plazemskega očistka je 180 ml/min (3 ml/s).

Odstotni delež odmerka dinatrijevega pamidronata, ki se zadrži v telesu po vsaki aplikaciji, je pri laboratorijskih živalih in ljudeh podoben. Zato odlaganje dinatrijevega pamidronata v kosteh ni omejeno z zmožnostjo kopičenja v kosti, ampak je odvisno samo od celokupnega odmerka, ki ga je bolnik prejel.

Na plazemske beljakovine se veže le manjši delež dinatrijevega pamidronata (približno 54 %). Pri patološko povečanih plazemskih koncentracijah kalcija se delež na plazemske beljakovine vezanega dinatrijevega pamidronata poveča.

Izločanje

Poskusi na živalih so pokazali, da se dinatrijev pamidronat izloča skoraj izključno skozi ledvica, izločanje skozi jetra ali procesi metabolne pretvorbe pa so nepomembni. Približno od 20 do 55 % odmerka dinatrijevega pamidronata, ki ga apliciramo z intravensko infuzijo, se nespremenjenega izloči z urinom znotraj 72 ur. Glede na časovni okvir laboratorijskih raziskav domnevamo, da se

preostanek apliciranega odmerka zadrži v telesu. Odstotek zadržanega odmerka dinatrijevega pamidronata je neodvisen tako od velikosti apliciranega odmerka (v območju med 15 in 180 mg) kot tudi od hitrosti pretoka infuzije (v območju od 1,25 do 60 mg/h). Pri izločanju dinatrijevega pamidronata z urinom lahko razločimo dve fazi z navideznima razpolovnima časoma okoli 1,6 ure in 72 ur. Navidezni renalni očistek znaša približno 54 ml/min (0,9 ml/s). Obstaja nagnjenost h korelaciji med renalnim in kreatininskim očistkom zdravila.

Jetrne in presnovne poti izločanja dinatrijevega pamidronata so nepomembne. Zato kaže dinatrijev pamidronat le omejen potencial medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, tako glede učinkovanja na presnovne interakcije, kot glede vezave na plazemske beljakovine.

Zmanjšano delovanje jeter

Farmakokinetiko dinatrijevega pamidronata so proučevali v skupini moških bolnikov z neoplazmo in tveganjem za razvoj kostnih zasevkov: 6 bolnikov je imelo normalno jetrno funkcijo, 9 bolnikov pa blažje do srednje okvarjeno jetrno funkcijo. Vsak bolnik je prejel enkratni odmerek 90 mg dinatrijevega pamidronata v infuziji, ki je trajala več kot 4 ure. Čeprav se je izkazala statistična razlika v farmakokinetiki med bolniki z normalno in zmanjšano jetrno funkcijo, razlika ni klinično pomembna. Bolniki z jetrno odpovedjo imajo večjo povprečno površino pod krivuljo koncentracije (AUC) (39,7 %) in C_{max} (28,6 %), plazemski očistek pa nižji (26,7 %). Vendar pa se je dinatrijev pamidronat hitro izločal iz plazme. Od 12 do 36 ur po infuziji pri bolnikih ni bilo več mogoče ugotoviti sledov zdravila v plazmi. Kopičenja učinkovine ni pričakovati, saj uporabljamo dinatrijev pamidronat v mesečnih terapevtskih ciklih. Bolnikom z blago ali srednje težko okvarjeno jetrno funkcijo ni potrebno prilagajati sheme odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dinatrijev pamidronat v poskusih na živalih ni pokazal nobenih negativnih učinkov na razvoj zarodka in/ali ploda. Enako niso uspeli prikazati toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja v širšem pomenu ali na plodnost. Pri podganah ugotovljen podaljšan čas kotitve in zmanjšano preživetje legla sta verjetno povezana z zmanjšano serumsko koncentracijo kalcija mater. Pri brejih podganah so lahko dokazali, da dinatrijev pamidronat prehaja skozi pregrado placente in se kopiči v plodovih kosteh na enak način kot pri odraslih živalih.

Dinatrijev pamidronat izkazuje toksičnost z neposrednim učinkom na organe (citotoksičnost) z velikim krvnim pretokom, še posebno na ledvica po intravenskem odmerku. Učinkovina ni mutagena in ne izkazuje nobenega morebitnega karcinogenega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
natrijev hidroksid (E524)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Pamitor ne smemo uporabljati skupaj z intravenskimi infuzijskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcijeve ione, zaradi možnosti tvorjenja kompleksnih vezi.

Zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Rok uporabnosti po pripravi:

Sveže pripravljena raztopina zdravila Pamitor s fiziološko raztopino ali 5 % raztopino glukoze je pri temperaturi 2 °C – 8 °C obstojna 24 ur (v hladilniku). Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino uporabiti neposredno po razredčenju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Polietilenske ampule.

Pakiranja:

Pamitor 30 mg koncentrat za raztopino za infundiranje:

škatla z 1 polietilensko ampulo z 2 ml koncentrata

Pamitor 60 mg koncentrat za raztopino za infundiranje:

škatla z 1 polietilensko ampulo s 4 ml koncentrata

Pamitor 90 mg koncentrat za raztopino za infundiranje:

škatla z 1 polietilensko ampulo s 6 ml koncentrata

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Celotna vsebina ampule je namenjena za enkratno uporabo.

Koncentrat razredčimo s fiziološko raztopino ali 5 % raztopino glukoze.

Zdravila Pamitor ne smemo mešati z infuzijskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij.

Uporabiti smemo le sveže pripravljeno in bistro raztopino!

Pri vsakem ravnanju z zdravilom je potrebno paziti, da ne pride do mikrobiološke kontaminacije.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Chiesi Slovenija, d.o.o.

Trdinova 4

1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Pamitor 30 mg koncentrat za raztopino za infundiranje:

škatla z 1 polietilensko ampulo z 2 ml koncentrata: H/04/01212/001

Pamitor 60 mg koncentrat za raztopino za infundiranje:
škatla z 1 polietilensko ampulo s 4 ml koncentrata: H/04/01212/002

Pamitor 90 mg koncentrat za raztopino za infundiranje:
škatla z 1 polietilensko ampulo s 6 ml koncentrata: H/04/01212/003

9. DATUM PRIDOBITVE /PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

11.12.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 05. 2015