

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Pamitor 15 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar je dinatrijev pamidronat.

1 ml koncentrata sadrži 15,0 mg dinatrijevog pamidronata, što odgovara 12,6 mg pamidronatne kiseline.

1 ampula od 2 ml sadrži 30,0 mg dinatrijevog pamidronata, što odgovara 25,2 mg pamidronatne kiseline.

1 ampula od 4 ml sadrži 60,0 mg dinatrijevog pamidronata, što odgovara 50,4 mg pamidronatne kiseline.

1 ampula od 6 ml sadrži 90,0 mg dinatrijevog pamidronata, što odgovara 75,6 mg pamidronatne kiseline.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 ml koncentrata sadrži 0,371 (8,53 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje stanja povezanih s povišenom aktivnošću osteoklasta:

- tumorom izazvana hiperkalcijemija
- koštane metastaze, pretežno osteolitičke, u bolesnika s karcinomom dojke i multiplim mijelomom
- Pagetova bolest kostiju refraktorna na drugo liječenje.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i starije osobe

Koštane metastaze, pretežno osteolitičke, u bolesnika s karcinomom dojke i multiplim mijelomom

Preporučena doza Pamitora za liječenje koštanih metastaza, pretežno osteolitičkih, u bolesnika s karcinomom dojke i multiplim mijelomom iznosi 90 mg i primjenjuje se u jednokratnoj infuziji svaka 4 tjedna.

U bolesnika s koštanim metastazama koji primaju kemoterapiju u razmacima od svaka 3 tjedna, 90 mg Pamitora može se davati i u intervalima od 3 tjedna.

Tumorom izazvana hiperkalcijemija

Mora se provesti odgovarajuće rehidriranje bolesnika prije i tijekom primjene Pamitora.

Ukupna doza Pamitora koja će se upotrijebiti za ciklus liječenja ovisi o početnim razinama kalcija u serumu bolesnika. Sljedeće smjernice su dobivene na temelju kliničkih podataka u slučajevima nekorigiranih vrijednosti kalcija. Međutim, doze u navedenim rasponima se mogu primijeniti i kada su vrijednosti kalcija korigirane s obzirom na serumske proteine ili albumin u rehidriranih bolesnika.

Tablica 1. Preporučene doze prema razini kalcija u serumu

Početna vrijednost kalcija u serumu		Preporučena ukupna doza
(mmol/l)	(mg%)	(mg)
do 3,0	do 12,0	15 - 30
3,0 - 3,5	12,0 - 14,0	30 - 60
3,5 - 4,0	14,0 - 16,0	60 - 90
≥4,0	>16,0	90

Ukupna doza Pamitora se može primijeniti ili u jednokratnoj infuziji ili u višekratnim infuzijama tijekom dva do četiri uzastopna dana. Najviša doza po ciklusu liječenja iznosi 90 mg i za prvi i za ponovljene cikluse.

Značajno sniženje razine kalcija u serumu obično se opaža za 24 do 48 sati nakon primjene Pamitora, a normalizacija se obično postiže unutar 3 do 7 dana. Ako se normokalcijemija ne postigne u navedenom vremenu, može se primijeniti dodatna doza. Trajanje odgovora na liječenje može biti različito od bolesnika do bolesnika, a liječenje se može ponoviti kad god se ponovno pojavi hiperkalcijemija. Dosadašnje kliničko iskustvo ukazuje da Pamitor može postati slabije učinkovit s povećanjem broja ciklusa liječenja.

Pagetova bolest kostiju

U preporučenom ciklusu liječenja primjenjuje se ukupna doza od 180 do 210 mg. Ukupna se doza može primijeniti podijeljena u 6 doza od 30 mg koji se primjenjuju jedanput na tjedan (ukupna doza od 180 mg) ili u 3 doze od 60 mg koji se primjenjuju svaka dva tjedana. Ako se primjeni pojedinačna doza od 60 mg, preporučuje se liječenje započeti početnom dozom od 30 mg (ukupna doza 210 mg).

Ova shema doziranja, izostavljajući početnu dozu, može se ponavljati svakih 6 mjeseci dok se ne postigne remisija bolesti i u slučaju pojave relapsa bolesti.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Pamitor se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min), osim u slučaju po život opasne hiperkalcijemije izazvane tumorom, kada korist premašuje mogući rizik.

Kao i s drugim intravenskim bisfosfonatima, preporučuje se praćenje funkcije bubrega npr. mjerenjem serumskog kreatinina prije svake doze Pamitora. U bolesnika koji primaju Pamitor zbog metastaza u kostima ili multiplog mijeloma, a kod kojih je zabilježeno pogoršanje funkcije bubrega, liječenje Pamitorom mora se prekinuti dok se funkcija bubrega ne vrati unutar 10% od početne vrijednosti. Takva preporuka se temelji na kliničkom ispitivanju u kojem je pogoršanje funkcije bubrega definirano kako slijedi:

- za bolesnike s normalnom početnom vrijednosti kreatinina, porast od 0,5 mg/dl.
- za bolesnike s abnormalnom početnom vrijednosti kreatinina, porast od 1,0 mg/dl.

Farmakokinetičko ispitivanje provedeno u onkoloških bolesnika s normalnom ili oštećenom funkcijom bubrega pokazuje da nije potrebno prilagođavati dozu u slučaju blagog (klirens kreatinina 61 – 90 ml/min) do umjerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 – 60 ml/min). U tih bolesnika brzina infuzije ne smije prijeći 90 mg/4 sata (otprilike 20-22 mg/sat).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetičko ispitivanje pokazalo je da u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2.). Pamitor nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4.). Stoga je potreban oprez pri primjeni Pamitora u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti Pamitora u djece. Stoga se ne preporučuje primjena Pamitora u djece.

Bolesnicima koji se liječe Pamitorom potrebno je dati uputu o lijeku i karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Način primjene

Pamitor se nikada ne smije davati kao bolus injekcija (vidjeti dio 4.4.).

Pamitor se ne smije dodavati u otopinu za infuziju koja sadrži kalcij ili druge dvovalentne katione, poput Ringerove otopine, te se mora primjenjivati kao pojedinačna intravenska otopina odvojeno od drugih lijekova. Smiju se koristiti samo svježe pripremljene i sterilne otopine za infuziju. Daje se u sporoj intravenskoj infuziji, razrijeđen običnom fiziološkom otopinom ili 5%-tnom otopinom glukoze.

Brzina infuzije ne smije prijeći 60 mg/sat (1 mg/min), a koncentracija Pamitora u infuzijskoj otopini ne smije biti viša od 90 mg/250 ml. Uobičajeno se primjenjuje doza od 90 mg u 250 ml infuzijske otopine tijekom 2 sata. Međutim, u bolesnika s multiplim mijelomom i u bolesnika s hiperkalcijemijom izazvanom tumorom, preporučuje se brzina infuzije ne veća od 90 mg u 500 ml tijekom 4 sata.

Radi smanjenja lokalnih reakcija na mjestu primjene infuzije, kanilu je potrebno pažljivo uvesti u relativno veliku venu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge bisfosfonate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Tijekom razdoblja dojenja.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Pamitor se nikada ne smije davati kao bolus injekcija, nego lijek uvijek treba razrijediti i dati u obliku spore intravenske infuzije (vidjeti dio 4.2.).

Bolesnici moraju biti pregledani prije primjene Pamitora, kako bi se utvrdilo da su odgovarajuće hidrirani. To je posebno važno za bolesnike koji primaju diuretsku terapiju.

Od početka liječenja Pamitorom potrebno je pratiti standardne metaboličke parametre povezane s hiperkalcijemijom, uključujući serumski kalcij, fosfate, magnezij i kalij. Bolesnici s operiranom štitnjačom mogu biti osobito skloni razvoju hipokalcijemije zbog relativnog hipoparatiroidizma.

U bolesnika sa srčanom bolešću, osobito starijih, dodatno opterećenje fiziološkom otopinom može izazvati srčano zatajenje (zatajenje lijeve klijetke ili kongestivno zatajenje srca). Zbog toga je posebice potrebno izbjegavati prekomjernu hidrataciju u bolesnika s rizikom od srčanog zatajenja. Vrućica (simptomi nalik gripi) može također doprinijeti ovom pogoršanju.

Bolesnici s anemijom, leukopenijom ili trombocitopenijom moraju redovito obavljati hematološke pretrage.

Oštećenje funkcije bubrega

Bisfosfonati, uključujući Pamitor, bili su povezani s bubrežnom toksičnošću koja se očitovala kao pogoršanje funkcije bubrega i potencijalno zatajenje bubrega. U bolesnika su nakon početne doze ili nakon jednokratne doze Pamitora zabilježeni pogoršanje funkcije bubrega, progresija do zatajenja bubrega i dijalize. Pogoršanje bubrežne funkcije (uključujući zatajenje bubrega) je također bilo zabilježeno u bolesnika s multiplim mijelomom nakon dugotrajnog liječenja Pamitorom.

Pamitor se primarno izlučuje nepromijenjen putem bubrega (vidjeti dio 5.2.), pa rizik od bubrežnih nuspojava može biti veći u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Zbog rizika od klinički značajnog pogoršanja funkcije bubrega, koje može prerasti u zatajenje bubrega, jednokratna doza Pamitora ne smije prijeći 90 mg i mora se držati preporučenog trajanja infuzije (vidjeti dio 4.2.).

Kao i s drugim intravenskim bisfosfonatima, preporučuje se praćenje funkcije bubrega, npr. mjerenjem serumskog kreatinina prije svake doze Pamitora.

Bolesnici koji primaju učestale infuzije Pamitora tijekom duljeg vremenskog razdoblja, osobito oni s već postojećom bolešću bubrega ili predispozicijom za oštećenje funkcije bubrega (npr. bolesnici s multiplim mijelomom i/ili hiperkalcijemijom induciranom tumorom) moraju imati nalaze standardnih laboratorijskih i kliničkih parametara funkcije bubrega prije svake doze Pamitora.

U bolesnika liječenih Pamitorom, zbog metastaza u kostima ili multiplog mijeloma, potrebno je prekinuti liječenje u slučaju pogoršanja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2.).

Pamitor se ne smije davati s ostalim bisfosfonatima, jer njihovi kombinirani učinci nisu ispitani.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da nema dostupnih kliničkih podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre, posebne preporuke ne mogu se dati za tu skupinu bolesnika, iako se preporuča oprez (vidjeti dio 4.2.).

Trudnoća i dojenje

Pamitor se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim u slučaju hiperkalcijemije opasne po život. Pamitor se ne smije primjenjivati tijekom dojenja (vidjeti dio 4.6.).

Nadomjesci kalcija i vitamina D

U odsustvu hiperkalcijemije, bolesnici s pretežno osteolitičkim metastazama u kostima ili multiplim mijelomom u kojih postoji rizik od nedostatka kalcija ili vitamina D, kao i bolesnici s Pagetovom bolešću kostiju, moraju uzimati oralne nadomjeske kalcija i vitamina D radi smanjenja rizika od hipokalcijemije.

Osteonekroza čeljusti

Osteonekroza čeljusti (ONČ) prijavljena je u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji primaju pamidronat.

U bolesnika s nezacjeljenim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima treba odgoditi početak liječenja ili novi ciklus liječenja, osim u medicinski hitnim situacijama.

Prije liječenja bisfosfonatima u bolesnika s pratećim faktorima rizika preporučuje se stomatološki pregled s odgovarajućim preventivnim stomatološkim zahvatom i individualna procjena koristi i rizika.

Prilikom procjene individualnog rizika od razvoja ONČ-a treba razmotriti sljedeće faktore rizika:

- Potentnost bisfosfonata (veći rizik za spojeve veće potentnosti), put primjene (veći rizik pri parenteralnoj primjeni) i kumulativnu dozu bisfosfonata
- Rak, komorbidna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcije), pušenje
- Istodobne terapije: kemoterapija, inhibitori angiogeneze (vidjeti dio 4.5.), radioterapija vrata i glave, kortikosteroidi
- Anamneza stomatološke bolesti, loša oralna higijena, parodontalna bolest, invazivni stomatološki postupci (npr. vađenje zuba) i zubne proteze koje loše prijanjaju

Tijekom liječenja Pamitorom sve bolesnike treba poticati na održavanje dobre oralne higijene, obavljanje rutinskih stomatoloških kontrola i trenutačno prijavljivanje bilo kojeg oralnog simptoma kao što je pomičnost zuba, bol ili oticanje ili ranice koje ne zarastaju ili iscjedak. Tijekom liječenja, invazivne stomatološke zahvate treba provoditi samo nakon pažljivog razmatranja te ih izbjegavati u vremenskom razdoblju blizu primjene pamidronata.

Za bolesnike koji razviju osteonekrozu čeljusti tijekom liječenja bisfosfonatima, stomatološki operativni zahvat može pogoršati stanje. Za bolesnike kojima je potreban stomatološki zahvat, nema dostupnih podataka koji ukazuju na to smanjuje li prekid liječenja bisfosfonatima rizik od osteonekroze čeljusti.

Plan liječenja bolesnika kod kojih se razvije ONČ mora se postaviti u uskoj suradnji liječnika i stomatologa ili oralnog kirurga stručnjaka za ONČ.

Ako je moguće, potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja pamidronatom sve dok se stanje ne riješi i dok se ne smanje faktori rizika.

Mišićno – koštana bol

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su teški, a ponekad i onesposobljavajući, bolovi u kostima, zglobovima i/ili mišićima u bolesnika koji uzimaju bisfosfonate, uključujući Pamitor. Vrijeme do pojave simptoma kretalo se od jednog dana do nekoliko mjeseci nakon početka primjene lijeka. Većina bolesnika je osjetila olakšanje ili imala poboljšanje simptoma nakon prestanka liječenja. Dio bolesnika je ponovno dobio simptome kada je ponovno liječen istim lijekom ili drugim bisfosfonatima.

Atipični prijelomi bedrene kosti

Atipični subtrohanterični i dijafizealni prijelomi bedrene kosti prijavljeni su tijekom liječenja bisfosfonatima, prvenstveno u bolesnika koji se dugotrajno liječe od osteoporoze. Ti poprečni ili kratki kosi prijelomi mogu nastati bilo gdje na bedrenoj kosti, od neposredno ispod malog trohantera do neposredno iznad suprakondilarnog dijela. Ti prijelomi nastaju nakon minimalne traume ili bez nje, a neki bolesnici osjete bol u bedru ili preponi, često praćenu radiološkim prikazom stres prijeloma, tjednima odnosno mjesecima prije potpunog prijelom bedrene kosti. Prijelomi su često obostrani, stoga je u bolesnika liječenih bisfosfonatima s prijelomom trupa bedrene kosti potrebno pregledati i bedrenu kost na suprotnoj nozi. Također je zabilježeno slabo zacjeljenje tih prijeloma. U tijeku procijene bolesnika u kojih se sumnja da imaju atipičan prijelom bedrene kosti potrebno je razmotriti prekid terapije bisfosfonatima, na temelju individualne procjene omjera koristi i rizika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima bolesnike je potrebno uputiti na prijavljivanje svake pojave boli u bedrima, kukovima ili preponama, te je svakog bolesnika s takvim simptomima potrebno pregledati radi nepotpunog prijeloma bedrene kosti.

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala prijavljena je s bisfosfonatima, uglavnom povezana s dugoročnom terapijom. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju uporabu steroida i kemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze vanjskog slušnog kanala potrebno je razmotriti u bolesnika koji primaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvaćaju uho uključujući kronične infekcije uha.

Pamitor sadrži natrij. 1 ml koncentrata sadrži 0,371 (8,53 mg) natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pamitor ima niski potencijal za interakcije s drugim lijekovima (vidjeti dio 5.2.). Pamitor se primjenjivao istodobno s uobičajenim antitumorskim lijekovima bez pojave interakcija.

Kada se bolesnicima s teškom hiperkalcijemijom Pamitor davao u kombinaciji s kalcitoninom, postigao se sinergistički učinak i posljedično brže sniženje serumskog kalcija.

Neophodan je oprez kad se Pamitor koristi zajedno s drugim potencijalno nefrotoksičnim lijekovima.

U bolesnika s multiplim mijelomom može se povećati rizik od poremećaja funkcije bubrega kada se Pamitor daje u kombinaciji s talidomidom.

Savjetuje se oprez kada se pamidronat primjenjuje s antiangiogenim lijekovima, jer je uočen porast incidencije ONČ-a u bolesnika istodobno liječenih tim lijekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja.

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni pamidronata u trudnica. Ne postoje nepobitni dokazi teratogenosti u ispitivanjima na životinjama. Pamidronat može predstavljati rizik za fetus/novorodjenče kroz svoje farmakološko djelovanje na homeostazu kalcija. Kada se primjenjuje tijekom cijelog razdoblja gestacije u životinja, pamidronat može uzrokovati defekte mineralizacije kostiju, osobito u dugim kostima, što rezultira kutnim izobličenjem.

Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Stoga se pamidronat ne smije primjenjivati u trudnica osim u slučajevima hiperkalcijemije opasne po život.

Dojenje

Ograničeno iskustvo upućuje na razine pamidronata u majčinom mlijeku ispod granice detekcije. Nadalje, oralna bioraspoloživost je slaba pa nije vjerojatna potpuna apsorpcija pamidronata od strane dojenčeta. Međutim, zbog ograničenog iskustva i potencijala pamidronata da ima snažan utjecaj na mineralizaciju kostiju, dojenje je kontraindicirano tijekom terapije.

Plodnost

Ne postoje raspoloživi podaci.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike je potrebno upozoriti da se nakon infuzije Pamitora može javiti somnolencija i/ili omaglica, pa u tom slučaju ne smiju upravljati vozilima, rukovati potencijalno opasnim strojevima, niti se baviti ostalim aktivnostima koje zahtijevaju posebnu pozornost.

4.8. Nuspojave

Nuspojave koje izaziva Pamitor obično su blage i prolazne. Najčešće nuspojave su asimptomatska hipokalcijemija i vrućica (porast tjelesne temperature za 1 - 2°C), koje se obično javljaju unutar prvih 48 sati nakon infuzije. Vrućica obično prolazi spontano i ne zahtijeva liječenje.

Nuspojave su u nastavku navedene prema učestalosti, pri čemu su najučestalije prve navedene. Učestalost se klasificira na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Sljedeće su nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima s pamidronatom i nakon stavljanja lijeka u promet.

Infekcije i infestacije

Vrlo rijetko: reaktivacija herpes simpleksa, reaktivacija herpes zostera

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: anemija, trombocitopenija, limfocitopenija, leukopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često: alergijske reakcije uključujući anafilaktoidne reakcije, bronhospazam/dispneja, Quinckeov edem (angioedem)
Vrlo rijetko: anafilaktički šok

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo često: hipokalcijemija, hipofosfatemija
Često: hipokalijemija, hipomagnezemija
Vrlo rijetko: hiperkalijemija, hipernatremija

Poremećaji živčanog sustava

Često: simptomatska hipokalcijemija (parestezije, tetanija), glavobolja, nesanic, somnolencija
Manje često: napadaji, agitacija, omaglica, letargija
Vrlo rijetko: konfuzija, vizualne halucinacije

Poremećaji oka

Često: konjunktivitis
Manje često: uveitis (iritis, iridociklitis)
Vrlo rijetko: skleritis, episkleritis, ksantopsija
Nepoznato: upala orbite

Srčani poremećaji

Često: fibrilacija atrija
Vrlo rijetko: zatajenje lijeve klijetke (dispneja, plućni edem), kongestivno zatajenje srca (edem) zbog preopterećenja tekućinom

Krvožilni poremećaji

Često: hipertenzija
Manje često: hipotenzija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja

Nepoznato: sindrom akutnog respiratornog distresa, intersticijska bolest pluća

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina, povraćanje, anoreksija, bolovi u abdomenu, proljev, konstipacija, gastritis
Manje često: dispepsija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: osip
Manje često: pruritus

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: prolazna bol u kostima, artralgija, mialgija, generalizirana bol
Manje često: grčevi u mišićima
Vrlo rijetko: osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava razreda bisfosfonata)
Rijetko: atipični prijelomi bedrene kosti
Nepoznato: jaka i ponekad onesposobljavajuća bol u kostima, zglobovima i/ili mišićima, osteonekroza čeljusti

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: akutno zatajenje bubrega

Rijetko: fokalna segmentalna glomeruloskleroza uključujući kolabirajući oblik, nefrotski sindrom

Vrlo rijetko: pogoršanje postojeće bolesti bubrega, hematurija

Nepoznato: poremećaj bubrežnih tubula, tubulointersticijski nefritis, glomerulonefropatija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: vrućica i simptomi nalik gripi, ponekad praćeni općim lošim stanjem, ukočenošću, umorom i navalama crvenila

Često: reakcije na mjestu primjene infuzije (bol, crvenilo, oticanje, otvrdnuće, flebitis, tromboflebitis)

Pretrage

Često: porast serumskog kreatinina

Manje često: abnormalni nalazi pretraga jetrene funkcije, porast ureje u serumu

Mnoge od ovih nuspojava mogu se povezati s osnovnom bolešću.

Opis odabranih nuspojava (vezanih uz skupinu lijekova)

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su sljedeće nuspojave.

Atipični prijelomi bedrene kosti:

Rijetko su zabilježeni atipični suprohanterični i dijafizealni prijelomi bedrene kosti (nuspojava skupine bisfosfonata).

S obzirom da su ovi slučajevi prijavljivani dobrovoljno iz populacije neodređene veličine, nije uvijek bilo moguće pouzdano odrediti učestalost ili utvrditi uzročno-posljedičnu vezu s izlaganjem lijeku.

Osteonekroza čeljusti:

Slučajevi osteonekroze (čeljusti) prijavljeni su, pretežno u bolesnika oboljelih od raka liječenih lijekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, kao što je Pamitor (vidjeti dio 4.4.). Mnogi od tih bolesnika također su primali kemoterapiju i kortikosteroide te su imali znakove lokalne infekcije uključujući osteomijelitis. Većina prijava odnosi se na bolesnike oboljele od raka nakon vađenja zuba ili drugih stomatoloških operativnih zahvata.

Fibrilacija atrijska:

Kada su se u jednom kliničkom ispitivanju uspoređivali učinci zoledronatne kiseline (u dozi od 4 mg) i pamidronata (u dozi od 90 mg), učestalost fibrilacije atrijske bila je veća u skupini bolesnika liječenih pamidronatom (12/556, 2,2%) nego u skupini bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom (3/563, 0,5%). Prije toga je u jednom kliničkom ispitivanju u bolesnica s postmenopauzalnom osteoporozom uočeno da su bolesnice liječene zoledronatnom kiselinom (u dozi od 5 mg) imale veći rizik od ozbiljne fibrilacije atrijske u usporedbi s bolesnicama koje su primile placebo (1,3 % u usporedbi s 0,6 %). Nije poznat mehanizam ove povećane incidencije fibrilacije atrijske u povezanosti sa zoledronatnom kiselinom i Pamitorom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).*

4.9. Predoziranje

Bolesnike koji su primili doze više od preporučenih potrebno je pažljivo pratiti. U slučaju klinički značajne hipokalcijemije s parestezijom, tetanijom i hipotenzijom, poboljšanje se može postići infuzijom kalcijevog glukonata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti kostiju, Bisfosfonati
ATK oznaka: M05BA03

Mehanizam djelovanja

Dinatrijev pamidronat izrazito je djelotvoran inhibitor osteoklastične resorpcije kostiju. Čvrsto se veže *in vitro* na površinu hidroksiapatita i inhibira njegovo stvaranje i otapanje. Inhibicija osteoklastične resorpcije kosti *in vivo* možda se barem djelomično temelji na vezivanju dinatrijevog pamidronata za mineralni dio koštanog tkiva.

Pamitor otežava pristup osteoklastičnom prekursoru na površini koštanog tkiva i time njihovu naknadnu transformaciju do zrelih osteoklasta. Međutim, čini se da je izravni i lokalni antireapsorpcijski učinak prevladavajući način djelovanja bisfosfonata, koji su vezani za kost, kako *in vitro*, tako i *in vivo*.

Farmakodinamički učinci

Ekperimentalna ispitivanja pokazuju da Pamitor inhibira tumorom izazvanu osteolizu kad se daje prije ili istodobno s inokuliranim ili presađenim tumorskim stanicama.

Biokemijske promjene koje odražavaju inhibitorno djelovanje Pamitora na hiperkalcijemiju izazvanu tumorom, očituju se smanjenjem serumskog kalcija i fosfata, i posljedično, smanjenjem izlučivanja kalcija, fosfata i hidrokspirolina mokraćom.

Hiperkalcijemija može uzrokovati smanjenje volumena izvanstanične tekućine i smanjenje brzine glomerularne filtracije. Kontroliranjem hiperkalcijemije Pamitor poboljšava brzinu glomerularne filtracije i smanjuje povišene razine serumskog kreatinina u većine bolesnika.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkim je ispitivanjima velikog broja bolesnika s koštanim metastazama, pretežno osteolitičkim, ili s multiplim mijelomom pokazano da Pamitor sprječava ili odgađa neželjene događaje vezane uz kosti (hiperkalcijemija, frakture, radioterapija, kirurški zahvati na kostima ili kompresija leđne moždine) te smanjuje koštanu bol. Ako se Pamitor koristi u kombinaciji sa standardnim oblicima liječenja raka, dolazi do usporavanja razvoja koštanih metastaza. Osim

toga, kod osteolitičkih koštanih metastaza koje su bile refraktorne na citotoksično i hormonalno liječenje može se postići radiološki potvrđena stabilizacija sklerozačije.

Pagetova bolest kostiju, čije su značajke lokalna područja pojačane resorpcije kosti i izgradnja kosti s kvalitativnim promjenama pregradnje kosti, dobro odgovara na liječenje Pamitorom. Klinička i biokemijska remisija bolesti dokazana je scintigrafijom kosti, smanjenjem hidroksiprolina u mokraći i smanjenjem alkalne fosfataze u serumu te poboljšanjem simptoma.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Opća svojstva

Dinatrijev pamidronat pokazuje jak afinitet prema tkivima koja sadrže kalcij. Za vrijeme kliničkih ispitivanja nije primijećena potpuna eliminacija Pamitora iz organizma, pa se stoga tkiva bogata kalcijem smatraju područjima „prividne eliminacije“.

Apsorpcija

Pamitor se primjenjuje intravenskom infuzijom. Potpuna apsorpcija postiže se na kraju infuzije, u skladu s definicijom.

Distribucija

Nakon početka infuzije, koncentracija Pamitora u plazmi brzo se povećava i sličnom brzinom opada po prestanku infuzije. Prividno poluvrijeme u plazmi iznosi otprilike 0,8 sati. Prividna koncentracija u stanju ravnoteže se stoga postiže infuzijama u razdoblju od otprilike 2-3 sata. Maksimalna koncentracija Pamitora od otprilike 10 nmol/ml u plazmi postiže se nakon intravenske infuzije od 60 mg tijekom razdoblja od jednog sata.

U ljudskom se organizmu zadržava isti postotak dinatrijevog pamidronata nakon svake primjene kao i u životinjskom. Posljedično tome, nakupljanje Pamitora u kostima nije ograničeno kapacitetom, nego ovisi samo o ukupnoj kumulativnoj dozi koja se primijenila.

Udio Pamitora vezanog na proteine plazme koji cirkulira krvotokom relativno je nizak (oko 54%) i povećava se kada su koncentracije kalcija patološki povišene.

Eliminacija

Pamitor se ne eliminira biotransformacijom, već se gotovo isključivo eliminira putem bubrega. Nakon intravenske infuzije, otprilike 20-55% doze Pamitora može se otkriti u neizmijenjenom obliku u mokraći u razdoblju od 72 sata. Za vrijeme trajanja kliničkih ispitivanja ostatak doze se zadržao u organizmu. Postotak Pamitora koji ostaje u organizmu ne ovisi ni o dozi (raspon od 15-180 mg) ni o brzini infuzije (raspon od 1,25-60 mg/sat). Eliminacija Pamitora putem bubrega odvija se u dvije faze, s prividnim poluvremenom od 1,6 i 72 sata. Prividni klirens iz plazme iznosi 180 ml/min, a prividni bubrežni klirens 54 ml/min. Postoji korelacija između bubrežnog klirensa Pamitora i klirensa kreatinina.

Posebne skupine bolesnika

Dinatrijev pamidronat se ne izlučuje u značajnoj mjeri putem jetre i metaboličkim putem. Posljedično tome, Pamitor ima niski potencijal ulaska u interakcije s drugim lijekovima, barem što se tiče metaboličkog raspona i vezanja na proteine plazme.

Zatajivanje jetra

Farmakokinetika dinatrijevog pamidronata ispitivala se u onkoloških bolesnika s rizikom od koštanih metastaza i normalnom funkcijom jetre (n = 6) i blago do umjereno poremećenom funkcijom jetre (n = 9). Svaki je bolesnik dobio pojedinačnu dozu od 90 mg Pamitora u obliku četverosatne infuzije. Premda je postojala značajna razlika u farmakokinetici između bolesnika s normalnom i oslabljenom funkcijom jetre, ta razlika nije bila klinički značajna. Bolesnici sa zatajivanjem jetre imali su više prosječne vrijednosti AUC (39,7%) i C_{max} (28,6%). Unatoč tome, dinatrijev pamidronat brzo se eliminirao iz plazme; 12-36 sati nakon infuzije nije se mogla utvrditi prisutnost lijeka u bolesnika. Ne očekuje se nakupljanje djelatne tvari, budući da se Pamitor primjenjuje u ciklusima jedanput na mjesec. Stoga se u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre ne preporučuje izmjena režima doziranja (vidjeti dio 4.2.).

Zatajivanje bubrega

Farmakokinetičko ispitivanje u bolesnika s tumorima pokazalo je da ne postoji razlika u AUC pamidronata u plazmi između bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bolesnika s blagim do umjerenim poremećajem funkcije bubrega. AUC klirens pamidronata bio je tri puta veći u bolesnika s teškim poremećajem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina > 90 ml/min).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Značajka toksičnosti Pamitora je njegov izravan (citotoksični) učinak na organe bogato opskrbljene krvlju, osobito bubrege nakon intravenske primjene. Pamitor nema mutagene učinke i čini se da nema kancerogeni potencijal.

Ispitivanja primjene u obliku intravenske bolus injekcije provedena na štakorima i kunićima pokazuju da dinatrijev pamidronat izaziva toksičnost za majku i embriofetalne učinke kada se primjenjuje u dozama od 0,6 do 8,3 puta većima od najviše preporučene doze u ljudi za jednokratnu intravensku infuziju. Pamidronat može proći kroz posteljicu u štakora te uzrokuje toksičnost u gravidnih kunića i štakora, kao i embriofetalne ili teratogene učinke na fetuse.

Ispitivanje na ženama štakora koje doje pokazalo je da se pamidronat izlučuje u majčino mlijeko. Žene liječene Pamitorom ne smiju dobiti svoju djecu.

Bisfosfonati su uklopljeni u koštani matriks odakle se postupno oslobađaju tijekom razdoblja od nekoliko tjedana do nekoliko godina. Količina bisfosfonata uklopljenih u kosti odraslih osoba, a time i količina dostupna za oslobađanje u sistemsku cirkulaciju, izravno je povezana s ukupnom dozom i trajanjem liječenja bisfosfonatima. Iako postoje ograničeni podaci o riziku za fetus u ljudi, bisfosfonati uzrokuju štetne učinke na fetus u životinja te podaci dobiveni na životinjama ukazuju da je unos bisfosfonata u fetalne kosti veći nego u kosti majke. Stoga postoji teoretski rizik od štetnog učinka po fetus (npr. skeletne abnormalnosti ili neke druge vrste) ako žena zatrudni nakon završetka liječenja bisfosfonatima. Utjecaj varijabli poput proteklog vremena od prekida terapije bisfosfonatima do začeća, primijenjenog bisfosfonata i načina primjene (intravenski u odnosu na oralni) na ovaj rizik nije utvrđen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev hidroksid

voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Pamitor se ne smije dodavati u intravenske infuzije koje sadrže kalcij zbog mogućeg stvaranja kompleksa.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

Fizikalno-kemijska stabilnost svježe pripremljenih otopina s fiziološkom otopinom ili 5%-tnom otopinom glukoze dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi 2-8°C. Međutim, s mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora primijeniti neposredno nakon razrjeđivanja.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Polietilenske (PE) ampule bez aditiva.

Veličine pakiranja:

2 ml koncentrata u polietilenskoj ampuli, u kutiji

4 ml koncentrata u polietilenskoj ampuli, u kutiji

6 ml koncentrata u polietilenskoj ampuli, u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Koncentrat za otopinu za infuziju može se razrijediti s fiziološkom otopinom ili 5%-tnom otopinom glukoze.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16

1010 Beč

Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-464606695

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. veljače 2006.
Datum posljednje obnove: 27. rujna 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Rujan, 2016.