



PRODUKTRESUMÉ

for

Pamifos, koncentrat til infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
21545

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Pamifos

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 3 mg pamidronatdinatrium som 2,527 mg pamidronsyre.

1 hætteglas med 5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 15 mg pamidronatdinatrium.

1 hætteglas med 10 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 30 mg pamidronatdinatrium.

1 hætteglas med 20 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 60 mg pamidronatdinatrium.

1 hætteglas med 30 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 90 mg pamidronatdinatrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Klar og farveløs opløsning uden synlige partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Pamifos 3 mg/ml er indiceret til behandling af lidelser i forbindelse med øget osteoklastaktivitet.

- Tumorinduceret hyperkalcæmi

- Osteolytiske læsioner hos patienter med knoglemetastaser i forbindelse med brystkræft
- Myelomatose stadium III

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Tumorinduceret hyperkalcæmi

Patienterne skal rehydreres tilstrækkeligt med en 0,9 % w/v natriumchlorid-opløsning før og / eller under administrationen af pamidronatdinatrium (se pkt. 4.4).

Den totale dosis pamidronatdinatrium i behandlingsøjemed afhænger af patientens oprindelige serumcalcium-niveau. Følgende retningslinjer stammer fra kliniske data vedrørende ikke-korrigerede calcium-værdier. Doser inden for de angivne områder kan også anvendes på calcium-værdier, der er korrigeret for serumprotein eller -albumin, fra rehydrerede patienter.

Tabel 1

Initialt plasma-calciumniveau		Anbefalet total dosis pamidronat dinatrium	Koncentration af infusionsvæske	Maksimal infusionshastighed
(mmol/l)	(mg %) (mg/100 ml)	(mg)	mg/ml	mg/t
< 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

Den totale dosis pamidronatdinatrium kan enten indgives som en enkelt infusion eller som flere infusioner over 2 – 4 dage i træk. Den maksimale dosis pr. behandling er 90 mg, både første gang og ved gentagne forløb.

Højere doser forbedrede ikke den kliniske respons.

En mærkbar reduktion i mængden af serumcalcium vil normalt blive påvist 24 – 48 timer efter indgivelse af pamidronatdinatrium, og normalisering opnås normalt inden for 3 – 7 dage. Hvis normokalcæmi ikke opnås inden for denne periode, kan der indgives endnu en dosis. Responsvarigheden kan variere fra patient til patient, og behandlingen kan gentages, hver gang der igen opstår hyperkalcæmi. Klinisk erfaring til dato tyder på, at effekten af pamidronatdinatrium reduceres, i takt med at antallet af behandlinger øges.

Osteolytiske læsioner ved myelomatose

Anbefalet dosis er 90 mg hver 4. uge.

Osteolytiske læsioner ved knoglemetastaser i forbindelse med brystkræft

Anbefalet dosis er 90 mg hver 4. uge. Denne dosis kan også indgives med et 3 ugers-interval, der, hvis det ønskes, falder sammen med kemoterapi.

Behandling bør fortsættes, til der er tegn på en væsentlig reduktion af en patients generelle kapacitet.

Indikation	Behandling	Infusionsvæske (mg/ml)	Infusionshastighed (mg/t)
Knoglemetastaser	90 mg/2 t hver 4. uge	90/250	45
Myelomatose	90 mg/4 t hver 4. uge	90/500	22,5

Nedsat nyrefunktion

Pamifos 3 mg/ml bør ikke gives til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), med undtagelse af tilfælde af livstruende tumorinduceret hyperkalcæmi, hvor fordelene opvejer de potentielle risici (se også pkt. 4.4 og 5.2).

Som med andre intravenøse bisfosfonater anbefales det at overvåge nyrefunktionen ved f.eks. måling af serumkreatinin før hver dosis pamidronatdinatrium. Hos patienter, som får pamidronatdinatrium for knoglemetastaser eller multipelt myelom, og som viser tegn på svækket nyrefunktion, bør behandling med pamidronatdinatrium standses, til nyrefunktionen igen ligger inden for 10 % af baseline-værdien. Denne anbefaling er baseret på et klinisk studie, hvor forringet nyrefunktion defineres som følger:

- For patienter med normalt baseline-kreatinin: stigning på 0,5 mg/dl.
- For patienter med anormalt baseline-kreatinin: stigning på 1,0 mg/dl.

Et farmakokinetisk studie af patienter med kræft og normal eller nedsat nyrefunktion viser, at dosisjustering ikke er nødvendig ved mild (kreatininclearance 61 – 91 ml/min) til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 – 60 ml/min). Hos disse patienter bør infusionshastigheden ikke overstige 90 mg/4 t (cirka 20 – 22 mg/t).

Nedsat leverfunktion

Et farmakokinetisk studie viser, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Pamidronatdinatrium er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Derfor kan der ikke gives nogen særlige anbefalinger for pamidronatdinatrium hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Pamidronatdintriums sikkerhed og virkning hos børn og unge < 18 år er endnu ikke klarlagt (se pkt. 4.4).

Administration

Pamifos 3 mg/ml er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og skal derfor altid fortyndes i en kalciumfri infusionsopløsning (0,9 % natriumchlorid eller 5 % glukose) før brug. Den færdige opløsning skal infunderes langsomt (se også pkt. 4.4).

Der er flere oplysninger om foreneligheden med infusionsopløsninger i pkt. 6.6.

Infusionshastigheden må aldrig være over 60 mg/time (1 mg/min), og koncentrationen af pamidronatdinatrium i infusionsopløsningen må ikke overstige 90 mg/250 ml. En dosis på 90 mg skal normalt administreres som en 2-timers infusion i en infusionsopløsning på 250 ml. Hos patienter med multipelt myelom og patienter med tumorinduceret hyperkalcæmi anbefales en infusionshastighed svarende til højst 90 mg i 500 ml over

4 timer. For at minimere lokale reaktioner på infusionsstedet skal kanylen indføres forsigtigt i en relativt stor vene.

Pamidronatdinatrium skal indgives under overvågning af en læge med faciliteter til at monitorere de kliniske og biokemiske virkninger. Patienter, der behandles med Pamifos 3 mg/ml, bør få udleveret indlægssedlen og patient-påmindelseskortet.

Brug kun klare fortyndinger, der lige er blevet klargjort!

4.3 Kontraindikationer

Pamifos 3 mg/ml er kontraindiceret i tilfælde af

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for andre bisfosfonater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- amning

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Pamifos 3 mg/ml må aldrig gives som en bolusinjektion, men skal altid fortyndes og gives som en langsom intravenøs infusion (se pkt. 4.2).

Patienterne skal vurderes inden indgivelse af Pamifos 3 mg/ml for at sikre, at de er tilstrækkeligt hydrerede. Dette er især vigtigt for patienter, der får behandling med diuretika.

De hypercalcæmi-relaterede metaboliske standardparametre, herunder serumcalcium og fosfat, bør overvåges efter iværksættelse af behandling med Pamifos 3 mg/ml. Patienter, som har gennemgået thyroidea-operation, kan være særligt disponerede for hypokalcæmi pga. relativ hypoparathyroidisme.

Man har observeret kramper hos nogle patienter med tumorinduceret hypercalcæmi, hvilket skyldes de elektrolytforandringer, der er forbundet med denne lidelse og en effektiv behandling af den.

Hos patienter med en hjertesygdom, særligt ældre mennesker, kan yderligere saltvandsoverbelastning fremskynde hjertestop (venstre ventrikelsvigt eller kongestiv hjertesvigt). Feber (influenza-lignende symptomer) kan også bidrage til denne forværring. Patienter med anæmi, leukopeni eller trombocytopeni bør få foretaget regelmæssige hæmatologi-målinger.

Pamidronatdinatriums sikkerhed og virkning hos børn og unge (< 18 år) er ikke klarlagt.

Dette lægemiddel indeholder 0,65 mmol natrium pr. maksimumdosis (90 mg). Dette skal der tages højde for hos patienter, der er på natriumkontrolleret diæt.

Nyreinsufficiens

Bisfosfonater, herunder Pamifos 3 mg/ml, er blevet forbundet med nyretoksicitet, der manifesteres som forringelse af nyrefunktionen og potentielt nyresvigt. Nyresvækkelse, progression til nyresvigt og dialyse er rapporteret hos patienter efter den første dosis eller

en enkelt dosis Pamifos 3 mg/ml. Forringelse af nyrefunktionen (herunder nyresvigt) er også rapporteret efter langtidsbehandling med Pamifos 3 mg/ml til patienter med multipelt myelom.

Pamifos 3 mg/ml udskilles primært gennem nyrerne (se pkt. 5.2), og risikoen for bivirkninger på nyrerne kan således være større hos patienter med nedsat nyrefunktion.

På grund af risikoen for klinisk signifikant forringelse af nyrefunktionen, som kan progrediere til nyresvigt, bør enkeltdoser af Pamifos 3 mg/ml ikke overstige 90 mg, og den anbefalede infusionstid bør overholdes (se pkt. 4.2).

Som det er tilfældet med andre i.v. bisfosfonater, anbefales monitorering af nyrefunktionen, for eksempel måling af serumkreatinin, inden hver dosis af Pamifos 3 mg/ml.

For patienter, der får hyppige infusioner af Pamifos 3 mg/ml i længere tid, især patienter med eksisterende nyresygdom, eller som er prædisponerede for nyresvækkelse (f.eks. patienter med multipelt myelom og/eller tumorinduceret hypercalcæmi), bør der udføres undersøgelser af laboratoriemæssige og kliniske standardparametre for nyrefunktionen inden hver dosis af Pamifos 3 mg/ml.

Patienter, der behandles med Pamifos 3 mg/ml på grund af knoglemetastaser eller multipelt myelom, bør få dosis seponeret, hvis nyrefunktionen forringes (se pkt. 4.2). Pamifos 3 mg/ml bør ikke gives sammen med andre bisfosfonater, da den kombinerede effekt ikke er undersøgt.

Der er meget lidt erfaring med anvendelse af pamidronatdinatrium hos patienter, der får hæmodialyse.

Leverinsufficiens

Da der ikke er nogen kliniske data tilgængelige for patienter med svær leverinsufficiens, kan der ikke gives særlige anbefalinger for denne patientpopulation (se pkt. 4.2).

Tilskud af calcium og D-vitamin

Ved fravær af hypercalcæmi bør patienter, der fortrinsvis har lytiske knoglemetastaser eller multipelt myelom, og som har risiko for calciummangel eller D-vitamin-mangel, samt patienter, der har Pagets knoglesygdom, have tilskud af oralt calcium og D-vitamin, så risikoen for hypocalcæmi minimeres.

Osteonekrose i kæben

Osteonekrose i kæben (ONJ) er blevet rapporteret i kliniske forsøg og efter markedsføring hos patienter, der modtager pamidronat.

Starten af behandling eller et nyt behandlingsforløb bør udsættes hos patienter med uhelede åbne læsioner i blødt væv i munden, medmindre der er tale om helbredsmæssige nødsituationer.

En tandundersøgelse med hensigtsmæssig forebyggende tandpleje og en individuel benefit/risk vurdering anbefales før behandling med bisfosfonat hos patienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende risikofaktorer bør tages i betragtning, når en individuel risiko for udvikling af ONJ vurderes:

- Styrken af bisfosfonat (højere risiko for højpotente sammensætninger), administrationsform (højere risiko for parenteral indgivelse) og den kumulative dosis af bisfosfonat
- Kræft, ledsagetilstande (f.eks. anæmi, koagulopati, infektion), rygning
- Samtidige behandlinger: Kemoterapi, antiogenesehæmmere (se pkt. 4.5), strålebehandling af hals og hoved, kortikosteroider
- Anamnese med tand sygdom, dårlig mundhygiejne, periodental sygdom, invasive tandprocedurer (f.eks. tandudtrækning) og dårligt tilpassede tandproteser

Alle patienter bør opmuntres til at have en god mundhygiejne, få regelmæssige tandeftersyn og straks rapportere eventuelle mundsymptomer som f.eks. løse tænder, smerte eller hævelse, eller sår som ikke heler eller pus i løbet af behandling med Pamifos 3 mg/ml. I løbet af behandlingen bør invasive tandprocedurer kun udføres efter nøje overvejelse og bør undgås tæt på indgivelse af pamidronat.

For patienter, der udvikler osteonekrose i kæben i løbet af behandling med bisfosfonat, kan tandkirurgi forværre tilstanden. For patienter, der kræver tandprocedurer, foreligger der ingen data, der kan antyde, om afbrydelse af bisfosfonat-behandling reducerer risikoen for osteonekrose i kæben.

Behandlingsplanen for patienter, der udvikler ONJ, bør aftales i tæt samarbejde mellem den behandlende læge og en tandlæge eller tandkirurg med erfaring i ONJ.

Midlertidig afbrydelse af behandling med pamidronat bør overvejes, indtil tilstanden bedres, og bidragende risikofaktorer afhjælpes, hvor det er muligt.

Osteonekrose af øregangen

Der er rapporteret osteonekrose af øregangen med bisfosfonater, hovedsageligt i forbindelse med langtidsbehandling. Mulige risikofaktorer for osteonekrose af øregangen inkluderer steroider og kemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infektioner eller traumer. Muligheden for osteonekrose af øregangen skal overvejes hos patienter, der får behandling med bisfosfonater, og som udviser øresymptomer, herunder kroniske øreinfektioner.

Atypiske frakturer på femur

Der er rapporteret om atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer ved bisfosfonatbehandling, primært hos patienter i langtidsbehandling af osteoporose. Disse transverse eller korte oblique frakturer kan forekomme hvor som helst på femur, fra lige under trochanter minor til lige over det suprakondylære svaj. Disse frakturer forekommer efter minimalt eller intet traume, men nogle patienter får lår- eller lyskesmerter, ofte med tilhørende billedmæssige karakteristika af stressfrakturer, uger til måneder før den komplette femurfraktur viser sig. Frakturerne er ofte bilaterale. Derfor bør den kontralaterale femur undersøges hos patienter, som behandles med bisfosfonater, og som har pådraget sig en fraktur af lårbensskaftet. Dårlig heling af disse frakturer er også blevet rapporteret. Det bør overvejes at seponere bisfosfonat hos patienter med mistanke om atypisk femurfraktur, indtil der foreligger en evaluering af patienten, baseret på en individuel benefit/risk vurdering.

Patienten skal informeres om at rapportere enhver lår-, hofte- eller lyskesmerte under bisfosfonatbehandlingen, og alle patienter, som fremviser disse symptomer, skal evalueres for en ufuldstændig femurfraktur.

Smerter i bevægeapparatet

Efter markedsføring af produktet er der rapporteret alvorlige og lejlighedsvis invaliderende smerter i knogler, led og/eller muskler hos patienter, der får bisfosfonater. Sådanne rapporter har dog ikke været almindelige. Denne lægemiddelkategori omfatter Pamifos 3 mg/ml (pamidronatdinatrium til infusion). Tiden indtil symptomernes indtræden vekslede fra én dag til adskillige måneder efter behandlingsstart. De fleste patienters symptomer lindredes efter seponering af behandlingen. Hos en undergruppe af patienter vendte symptomerne tilbage efter fornyet eksponering for samme lægemiddel eller et andet bisfosfonat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Pamidronatdinatrium er blevet indgivet sammen med normalt benyttede anticancermedler uden signifikante interaktioner.

Pamifos 3 mg/ml bør ikke anvendes sammen med andre bisfosfonater (se også pkt. 4.4).

Samtidig brug af andre bisfosfonater, andre antihyperkalcæmidler samt calcitonin kan føre til hypokalcæmi med tilhørende kliniske symptomer (paræstesi, tetani, hypotension).

Pamidronatdinatrium er anvendt i kombination med calcitonin til patienter med alvorlig hyperkalcæmi, hvilket har givet en synergistisk virkning, der gav et hurtigere fald i serumcalcium.

Der bør udvises forsigtighed, når pamidronatdinatrium anvendes sammen med andre potentielt nefrotoksiske lægemidler.

Risikoen for nyredysfunktion kan være forhøjet hos patienter med multipelt myelom, når pamidronatdinatrium anvendes i kombination med thalidomid.

Forsigtighed tilrådes, når pamidronat indgives med antiangiogene lægemidler, da en stigning i forekomsten af ONJ er blevet observeret hos patienter, der behandles samtidigt med disse lægemidler.

Da pamidronat binder sig til knogle, kan det i teorien interferere med knoglescintigrafiundersøgelser.

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet

Der foreligger ingen data.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende meget sikker kontraception under behandlingen.

Graviditet

Der er ingen tilstrækkelige data fra anvendelse af pamidronat til gravide kvinder. Der findes ingen utvetydige beviser for teratogenicitet i dyreforsøg. Pamidronat kan udgøre en risiko for fostre/nyfødte børn pga. stoffets farmakologiske virkning på calciumhomeostase. Når pamidronat gives i hele drægtighedsperioden hos dyr, kan lægemidlet forårsage defekter i knoglemineraliseringen især af lange knogler, hvilket resulterer i vinkelforvridning.

Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Derfor bør pamidronat ikke anvendes til gravide kvinder, undtagen i tilfælde af livstruende hyperkalcæmi. Evidensen er begrænset til nogle få tilfælde, men hvis det anvendes til behandling af kvinder med livstruende hyperkalcæmi, skal spædbørnene monitoreres for hyperkalcæmi i de første dage efter fødslen.

Amning

Meget begrænset erfaring tyder på niveauer af pamidronat i modermælken, der er under detekteringsgrænsen. Den orale biotilgængelighed er desuden ringe, så det er usandsynligt, at et ammende barn absorberer pamidronat helt. Som følge af den særdeles begrænsede erfaring og pamidronats potentielle vigtige betydning for knoglemineraliseringen anbefales det imidlertid ikke, at kvinden ammer under behandling.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Patienterne skal advares om, at der kan forekomme somnolens og/eller svimmelhed efter infusion af Pamifos 3 mg/ml, og hvis det er tilfældet, bør de undgå at køre eller betjene potentielt farlige maskiner eller udføre andre potentielt farlige handlinger som følge af nedsat agtpågivenhed.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger fra pamidronatdinatrium er som regel milde og forbigående. De hyppigst forekommende bivirkninger er asymptomatisk hypokalcæmi og feber (en stigning i kropstemperaturen på 1 – 2 °C), der som regel opstår inden for de første 48 timer efter infusion. Feberen svinder normalt spontant og kræver ingen behandling.

Akutte "influenza-lignende" reaktioner opstår som regel kun efter første infusion med pamidronat. Lokal betændelse i vævet omkring infusionsstedet er almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), specielt ved højeste dosering.

Osteonekrose i kæben

Der er blevet rapporteret tilfælde af osteonekrose (i kæben), fortrinsvis hos kræftpatienter, der behandles med lægemidler, som hæmmer knogleresorption som f.eks. Pamifos 3 mg/ml (se pkt. 4.4). Mange af disse patienter fik også kemoterapi og kortikosteroider og havde tegn på lokal infektion, herunder osteomyelitis. Størstedelen af rapporterne henviser til kræftpatienter efter tandudtrækninger eller anden tandkirurgi.

Atrieflimren

Da virkningerne af zoledronat (4 mg) og pamidronat (90 mg) blev sammenlignet i et klinisk forsøg, var antallet af uønskede hændelser med atrieflimren større i pamidronat-

gruppen (12/556, 2,2 %) end i zoledronat-gruppen (3/563, 0,5 %). Det er tidligere set i et klinisk forsøg, hvor patienter med postmenopausal osteoporose blev undersøgt, at patienter, der blev behandlet med zoledronsyre (5 mg), havde en større hyppighed af alvorlige uønskede hændelser med atrieflimren sammenlignet med placebo (1,3 % mod 0,6 %). Mekanismen bag den øgede incidens af atrieflimren i forbindelse med behandling med zoledronsyre og pamidronat er ukendt.

Knogler, led, muskler og bindevæv

Efter markedsføringen er følgende bivirkninger blevet rapporteret (hyppighed sjælden): Atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer (bisphosphonat klassebivirkning).

Bivirkningerne (Tabel 2) er inddelt efter hyppighed (de hyppigste først) med anvendelse af følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget sjælden:	Genaktivering af herpes simplex, genaktivering af herpes zoster
Blod og lymfesystem	
Almindelig:	Anæmi, thrombocytopeni, lymphocytopeni
Meget sjælden:	Leukopeni
Immunsystemet	
Ikke almindelig:	Allergiske reaktioner, herunder anafylaktoide reaktioner, bronchospasme/dyspnø, Quinckes (angioneurotisk) ødem
Meget sjælden:	Anafylaktisk shock
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig:	Hypokalcæmi, hypofosfatæmi
Almindelig:	Hypokaliæmi, hypomagnesæmi
Meget sjælden:	Hyperkaliæmi, hypernatriæmi
Nervesystemet	
Almindelig:	Symptomatisk hypokalcæmi (paræstesi, tetani), hovedpine, insomni, somnolens
Ikke almindelig:	Kramper, agitation, svimmelhed, letargi
Meget sjælden:	Konfusion, visuelle hallucinationer
Øjne	
Almindelig:	Conjunctivitis
Ikke almindelig:	Uveitis (iritis, iridocyclitis)
Meget sjælden:	Scleritis, episcleritis, xantopsi
Ikke kendt:	Orbital inflammation
Hjerte	
Meget sjælden:	Venstre ventrikelsvigt (dyspnø, lungeødem), kongestivt hjertesvigt (ødem) pga. væskeoverbelastning
Ikke kendt:	Atrieflimren

Vaskulære sygdomme	
Almindelig:	Hypertension
Ikke almindelig:	Hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget sjælden:	Akut respiratorisk distress syndrom, interstitiel lungesygdom
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig:	Kvalme, opkastning, anoreksi, abdominale smerter, diarré, forstoppelse, gastritis
Ikke almindelig:	Dyspepsi
Hud og subkutane væv	
Almindelig:	Udslæt
Ikke almindelig:	Pruritus
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig:	Forbigående knoglesmerter, arthralgi, myalgi
Ikke almindelig:	Muskelkramper, osteonekrose
Sjælden:	Atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer
Meget sjælden:	Osteonekrose af øregangen (klassebivirkning for bisfosfonater)
Ikke kendt:	Osteonekrose i kæben
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig:	Akut nyresvigt
Sjælden:	Fokal segmental glomerulosclerose, herunder den kollaberende type, nefrotisk syndrom
Meget sjælden:	Forværring af eksisterende nyresygdom, hæmaturi, tubulær nyresygdom, tubulo-interstitiel nefritis, glomerulonefropati
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig:	Feber og influenza-lignende symptomer, sommetider ledsaget af ubehag, kulderystelser, træthed og blussen
Almindelig:	Reaktioner på infusionsstedet (smerter, rødmen, hævelse, hårdhed, flebit, thromboflebit), generelle smerter i kroppen
Undersøgelser	
Almindelig:	Øget serumkreatinin
Ikke almindelig:	Unormale leverfunktionstest, øget serumurea

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Patienter, der har fået højere doser end de anbefalede, bør nøje overvåges. Hvis der opstår klinisk signifikant hypokalcæmi med paræstesi, tetani og hypotension, kan man ophæve effekten via en infusion med calcium-gluconat. Det forventes ikke, at der opstår akut hypokalcæmi sammen med pamidronat, eftersom niveauet af calcium i plasma falder progressivt i løbet af adskillige dage efter behandling.

Der foreligger ingen oplysninger om overdosis af pamidronatdinatrium.

4.10 Udlevering

A

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: M05 BA 03. Midler med virkning på knoglestruktur og mineralisering, bisfosfonater.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Pamidronatdinatrium, det aktive stof i Pamifos 3 mg/ml, er en potent hæmmer af osteoklast-knogleresorption. Stoffet binder sig stærkt til hydroxyapatit-krystaller og hæmmer dannelsen og opløsningen af disse krystaller *in vitro*. Hæmning af osteoklast-knogleresorption *in vivo* kan i det mindste delvis skyldes, at lægemidlet binder sig til knogleminerale.

Pamidronat hæmmer væksten af osteoklast-precursorer på knoglen og den derved inducerede omdannelse til modne absorberende osteoklaster. Den lokale og direkte anti-resorptive virkning af knoglebundet bisfosfonat synes dog at være den dominerende virkemåde *in vitro* og *in vivo*.

Ekperimentelle undersøgelser har vist, at pamidronat hæmmer tumorinduceret osteolyse, når det indgives før eller på tidspunktet for inokulation eller transplantation med tumorceller. Biokemiske forandringer, der afspejler pamidronatdintriums hæmmende effekt på tumorinduceret hyperkalcæmi, viser sig som en reduktion i serumcalcium og fosfat samt sekundært som reduktion af calcium, fosfat og hydroxyprolin i rinduskillelsen. Med en dosis på 90 mg opnås normokalcæmi hos mere end 90 % af patienterne. Normaliseringen af plasma-calciumniveauet kan også normalisere plasma-parathyroidea-hormonniveauet hos tilstrækkeligt rehydrerede patienter.

Serumniveauet af det parathyroidea-hormonrelaterede protein (PTHrP) står i omvendt forhold til reaktionen på pamidronat. Lægemidler, som hæmmer tubulær reabsorption af calcium eller PTHrP-sekretion, kan hjælpe patienter, som ikke reagerer på pamidronat.

Hyperkalcæmi kan resultere i udtømning af det ekstracellulære væskevolumen og en reduktion af den glomerulære filtrationshastighed (glomerular filtration rate [GFR]). Ved at holde hyperkalcæmi under kontrol forbedrer pamidronatdinatrium GFR og sænker forhøjede serumkreatininniveauer hos de fleste patienter.

Når pamidronat anvendes sammen med systemisk antineoplastisk behandling, reducerer midlet knoglekomplikationer af ikke-vertebrale brud, strålebehandling/operation af knoglekomplikationer og øger tiden, der går, inden den første skeletale hændelse. Pamidronat kan også reducere knoglesmerter hos cirka 50 % af kvinder med fremskreden brystkræft og klinisk evidente knoglemetastaser. Hos kvinder med unormale knoglescanninger, men normale røntgenbilleder, bør smerte være den primære vejledning i behandlingen.

Det er bevist, at pamidronat mindsker smerte, nedsætter antallet af patologiske frakturer og behovet for strålebehandling, korrigerer hyperkalcaemi og forbedrer livskvaliteten for patienter med fremskreden myelomatose.

En metaanalyse af bisfosfonater hos > 1.100 patienter med myelomatose viste, at NNT (antallet af patienter, det var nødvendigt at behandle) for at forebygge en vertebral fraktur, var 10, og NNT for at forebygge, at en patient følte smerte, var 11, hvor den største effekt sås med pamidronat og clodronat.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Pamidronat har stærk affinitet for forkalket væv, og fuldstændig eliminering af pamidronat fra kroppen er ikke blevet registreret inden for den givne tidsramme for de eksperimentelle undersøgelser. Forkalket væv opfattes derfor som et område for "tilsyneladende eliminering".

Absorption

Pamidronatdinatrium indgives ved intravenøs infusion. Absorption sker pr. definition, når infusion er foretaget.

Fordeling

Plasmakoncentrationer af pamidronat stiger hurtigt efter påbegyndt infusion og falder hurtigt, når infusionen stopper. Den tilsyneladende fordelingshalveringstid i plasma er omkring 0,8 timer. Tilsyneladende *steady state*-koncentrationer opnås derfor med infusioner, der varer længere end cirka 2 – 3 timer. Peakkoncentrationer af pamidronat i plasma på omkring 10 nmol/ml opnås efter intravenøs infusion af 60 mg, indgivet over 1 time.

Den samme procentdel (cirka 50 %) af dosis bliver i kroppen efter indgivelse af forskellige doser (30 – 90 mg) pamidronatdinatrium, uafhængigt af infusionstiden (4 eller 24 timer). Så akkumulation af pamidronat i knoglevæv er ikke kapacitetsbegrænset og afhænger udelukkende af den totalt ophobede, indgivne mængde. Den procentvise mængde af det cirkulerende pamidronat, der binder sig til plasmaproteiner, er relativt lav (mindre end 50 %) og øges, hvis der sker en patologisk forøgelse af calcium-koncentrationerne.

Elimination

Pamidronat udskilles tilsyneladende ikke ved biologisk transformation. Efter intravenøs infusion findes 20 – 55 % af dosis i urinen som uforandret pamidronat inden for en 72-timers periode. Inden for de eksperimentelle undersøgelser tidsramme er den tilbageblevne del af dosis fortsat til stede i kroppen. Ved udskillelse af pamidronat gennem urinen kan man registrere to henfaldsfaser med tilsyneladende halveringstider på hhv. 1,6 og 27 timer. Den totale plasma- og nyreclearance er rapporteret til henholdsvis 88 – 254 ml/min og 38 – 60 ml/min. Tilsyneladende plasma-clearance er ca. 180 ml/min.

Tilsyneladende nyre-clearance er ca. 54 ml/min, og der er en tendens til, at nyre-clearance falder sammen med kreatininclearance.

Karakteristika hos patienter

Ubetydelig clearance af pamidronat via lever og stofskifte. Nedsat leverfunktion forventes derfor ikke at have indflydelse på farmakokinetikken for pamidronatdinatrium, selvom der ikke kan gives specifikke anbefalinger for denne patientpopulation, da der ikke findes kliniske data for patienter med svært nedsat leverfunktion. Pamifos 3 mg/ml viser meget lille potentiel interaktion med andre lægemidler, både i forhold til stofskifte og binding af proteiner (se pkt. 5.2 ovenfor).

Et farmakokinetisk forsøg udført med cancerpatienter viste ingen forskelle i pamidronats plasma-AUC mellem patienter med normal nyrefunktion og patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) var pamidronats AUC cirka 3 gange højere end hos patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance > 90 ml/min).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Det er påvist, at pamidronat er gået ind i moderkagen hos drægtige rotter og har samlet sig i fosterets knogler på samme måde som observeret hos voksne dyr. Det er påvist, at pamidronatdinatrium øger drægtighedsperioden og fødselens varighed hos rotter og derfor medfører øget dødelighed hos ungerne, når midlet indgives oralt i daglige doser på 60 mg/kg (svarer cirka til 1,2 mg/kg intravenøst) og derover (0,7 gange den højest anbefalede dosis for mennesker ved en enkelt intravenøs infusion).

Der forelå ikke utvetydige beviser for teratogenicitet i undersøgelser af intravenøs indgivelse af pamidronatdinatrium i drægtige rotter, selv om høje doser (12 og 15 mg/kg/pr. dag) blev sat i forbindelse med maternal toksicitet og misdannelser hos fostrene (føtale ødemer og kortere knogler), og doser på 6 mg/kg og derover blev sat i forbindelse med reduceret forbening. Lavere doser af intravenøs pamidronatdinatrium (1 - 6 mg/kg/pr. dag) påvirkede (førfødselssmerter og føtal toksicitet) den normale fødselsvarighed hos rotten. Disse effekter, misdannelse af fostrene, forlænget fødselsproces og nedsat overlevelsesrate for ungerne, blev formentlig fremkaldt af et fald i moderens serumcalciumniveau.

Man har kun undersøgt lave intravenøse doser i drægtige kaniner pga. maternal toksicitet, men den højest indgivne dosis (1,5 mg/kg/pr. dag) viste en øget resorptionshastighed samt reduceret forbening. Der blev imidlertid ikke observeret fosterskader.

Pamidronats toksicitet er karakteriseret ved en direkte (cytotoksisk) effekt på organer med rig blodforsyning, f.eks. mave, lunger og nyrer. I dyreforsøg med intravenøs indgivelse sås nyretubulus-læsioner som de dominerende og konsistente bivirkninger ved behandling.

Kræftfremkaldende og mutagen virkning

Når pamidronatdinatrium blev indgivet oralt på daglig basis, var der ikke tegn på kræftfremkaldende egenskaber i løbet af et 80- eller 104-uger langt forsøg med mus. Pamidronatdinatrium viste ingen genotoksisk aktivitet i en række standardanalyser af genmutationer og kromosomskader.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre (til pH-justering)

Vand til injektioner

6.2 Uforligeligheder

Pamidronat vil danne komplekser med divalente kationer og bør ikke indgives sammen med intravenøse opløsninger, der indeholder calcium.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Opløsninger med pamidronatdinatrium er ikke opløselige i fedtopløselige næringsopløsninger, f.eks. soyabønneolie.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas: 4 år

Holdbarhed efter fortynding i 5 % glucose-opløsning eller i en 0,9 % natriumchlorid-opløsning: kemisk og fysisk stabilitet under brugen er set i 96 timer ved temperaturer på 25 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes med det samme. Hvis den fortyndede opløsning ikke anvendes med det samme, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og -forhold før anvendelse, der normalt ikke bør overskride 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre fortynding er foretaget under kontrollerede og sikrede sterile forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Farveløs 5 ml/10 ml/20 ml/30 ml hætteglas (Ph. Eur., Type 1) og propper af bromobutylgummi (Ph. Eur., Type 1).

Pakningsstørrelser:

1, 4 eller 10 hætteglas indeholdende 5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Fås også i multipakninger med 4 pakninger, der hver indeholder 1 hætteglas.

1, 4 eller 10 hætteglas indeholdende 10 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Fås også i multipakninger med 4 pakninger, der hver indeholder 1 hætteglas.

1, 4 eller 10 hætteglas indeholdende 20 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Fås også i multipakninger med 4 pakninger, der hver indeholder 1 hætteglas.

1, 4 eller 10 hætteglas indeholdende 30 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Fås også i multipakninger med 4 pakninger, der hver indeholder 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Skal fortyndes i en 5 % glucose-opløsning eller 0,9 % natriumchlorid-opløsning før indgivelse.

Koncentrationen af pamidronatdinatrium i infusionsvæsken bør ikke overskride 90 mg/250 ml.

Opløsningen bør ikke anvendes, hvis den indeholder partikler.
Ikke anvendt lægemiddel bør kasseres.
Pamifos 3 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning er kun til engangsbrug.
Den fortyndede infusionsvæske bør kontrolleres visuelt. Kun klare opløsninger, som er praktisk talt fri for partikler, bør anvendes.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

36053

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

13. maj 2004

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. april 2022