

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pamifos 3 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 3 mg pamidronaattidinaatriumia vastaten 2,527 mg pamidronihappoa.

Yksi 5 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 15 mg pamidronaattidinaatriumia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 30 mg pamidronaattidinaatriumia.

Yksi 20 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 60 mg pamidronaattidinaatriumia.

Yksi 30 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 90 mg pamidronaattidinaatriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas ja väritön liuos, ei näkyviä hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pamifos 3 mg/ml on tarkoitettu sellaisten tilojen hoitoon, joihin liittyy kiihtynyt osteoklastien toiminta:

- Kasvaimesta johtuva hyperkalsemia
- Osteolyttiset leesiot potilailla, joilla on rintasyövän luumetastaaseja
- Multipple myelooma vaihe III

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kasvaimesta johtuva hyperkalsemia

Potilaat on nesteytettävä riittävästi 0,9 % w/v natriumkloridi-infuusionesteellä ennen hoidon alkamista ja pamidronaattidinaatriumin annon aikana (ks. kohta 4.4).

Hoitajakson aikana käytettävän pamidronaattidinaatriumin kokonaisannoksen suuruus riippuu potilaan seerumin kalsiumpitoisuuden lähtötasosta. Seuraavat viitearvot on johdettu korjaamattomia kalsiumpitoisuuksia koskevista kliinisistä tiedoista. Annetuissa rajoissa pysytteleviä annoksia voidaan soveltaa myös seerumin proteiinin tai albumiinin suhteen korjattuihin kalsiumpitoisuuksiin nestehoitoa saaneilla potilailla.

Taulukko 1

Plasman kalsiumpitoisuuden lähtötaso		Pamidronaattidintriumin suositeltava kokonaisannos	Infuusio-konsentraatti liuostavarten	Infuusion maksiminopeus
(mmol/l)	(mg %) (mg/100 ml)	(mg)	mg/ml	mg/h
< 3,0	< 12,0	15–30	30/125	22,5
3,0–3,5	12,0–14,0	30–60	30/125 60/250	22,5
3,5–4,0	14,0–16,0	60–90	60/250 90/500	22,5
> 4,0	> 16,0	90	90/500	22,5

Pamidronaattidintriumin kokonaisannos voidaan antaa joko kertainfuusiona tai useampana infuusiona 2–4 peräkkäisen päivän aikana. Maksimiannos hoitajaksoa kohti on 90 mg sekä aloitus- että uusintahoidossa. Korkeammat annokset eivät parantaneet kliinistä vaikutusta.

Merkittävä lasku seerumin kalsiumpitoisuuksissa on yleensä havaittavissa 24–48 tunnin kuluttua pamidronaattidintriuminfuusiosta ja normalisoituminen tapahtuu yleensä 3–7 vuorokauden kuluessa. Jos veren kalsiumpitoisuus ei tänä aikana normalisoidu, voidaan antaa lisäannos. Vasteen kesto saattaa vaihdella potilaiden kesken, ja hoito voidaan toistaa, jos hyperkalsemia uusiutuu. Tähänastisen kliinisen kokemuksen perusteella näyttäisi siltä, että pamidronaattidintriumin teho voi heikentyä hoitokertojen määrän lisääntyessä.

Osteolyttiset leesiot multippeli myeloomassa
Suositeltava annos on 90 mg joka 4. viikko.

Osteolyttiset leesiot rintasyövän luumetastaaseissa
Suositeltava annos on 90 mg joka 4. viikko. Tämä annos voidaan haluttaessa antaa myös 3 viikon välein samaan aikaan kemoterapian kanssa.
Hoitoa tulee jatkaa, kunnes potilaan yleisen suoritustilan huomattavasta laskusta on todisteita.

Indikaatio	Hoito-ohjelma	Infuusioliuos (mg/ml)	Infuusionopeus (mg/h)
Luumetastaasi	90 mg/2 h joka 4. viikko	90/250	45
Multippeli myelooma	90 mg/4 h joka 4. viikko	90/500	22,5

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (munuaistoimintojen määrittämisessä kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) ei tule antaa Pamifos 3 mg/ml -valmistetta, ellei kyse ole henkeä uhkaavasta kasvaimen aiheuttaneesta hyperkalsemiasta, jolloin hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.2).

Muiden laskimonsisäisten bisfosfonaattien tapaan munuaistoiminnan tarkkailu on suositeltavaa, esimerkiksi mittaamalla seerumin kreatiniinipitoisuus ennen jokaista pamidronaattidintriumannosta. Potilailla, jotka saavat pamidronaattidintriumia luumetastaasien tai multippelin myelooman hoitoon ja joiden munuaistoiminnassa havaitaan heikkenemistä, tulisi pidättäytyä pamidronaattidintriumhoidosta, kunnes munuaistoiminnat ovat palautuneet 10 prosentin alueelle perusarvosta. Tämä suositus perustuu kliiniseen tutkimukseen, jossa munuaistoiminnan heikkeneminen määritettiin seuraavasti:

- 0,5 mg/dl lisäys potilailla, joilla oli normaali kreatiniinin perusarvo.
- 1,0 mg/dl lisäys potilailla, joilla oli poikkeava kreatiniinin perusarvo.

Sellaisille syöpäpotilaille suoritettu farmakokineettinen tutkimus, joiden munuaistoiminta oli normaali tai heikentynyt, viittaa siihen, että annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista lievässä

(kreatiniinipuhdistuma 61–90 ml/min) eikä kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min). Tällaisille potilaille ei saa antaa infuusioliuosta yli 90 mg 4 tunnissa (noin 20–22 mg/tunti).

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettinen tutkimus viittaa siihen, että annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Pamidronaattidiniumia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Tämän vuoksi ei voida antaa erityistä suositusta pamidronaattidiniumin käytölle tällaisille potilaille (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Pamidronaattidiniumin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Pamifos 3 mg/ml -valmiste on infuusiokonsentraatti liuosta varten, ja se pitää aina laimentaa ennen käyttöä infuusioliuoksella (0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella tai 5-prosenttisellä glukosiliuoksella), joka ei sisällä kalsiumia. Laimennettu liuos on annettava hitaana infuusiona (ks. myös kohta 4.4).

Infuusionesteiden yhteensopivuudet, ks. kohta 6.6.

Infuusionopeus ei saa koskaan olla yli 60 mg tunnissa (1 mg/min), eikä infuusioliuoksen pamidronaattidiniumipitoisuus yli 90 mg/250 ml. 90 mg:n annos tulee yleensä antaa 2 tunnin infuusiona 250 ml:n infuusioliuoksessa. Multippelia myeloomaa tai kasvaimesta johtuvaa hyperkalsemiaa sairastaville potilaille suositellaan, että infuusionopeus ei ylitä 90 mg/500 ml 4 tunnin aikana. Infuusiokohdassa paikallisesti esiintyvien reaktioiden riskin minimoimiseksi tulee kanyyli pistää huolellisesti suhteellisen suureen laskimoon.

Pamidronaattidiniumia tulee antaa lääkärin valvonnassa ja edellytykset kliinisten ja biokemiallisten vaikutusten seuraamiseen tulee olla olemassa. Potilaille, joita hoidetaan Pamifos 3 mg/ml -valmisteella, tulee antaa pakkausseloste ja potilaan muistutuskortti.

Käytä ainoastaan juuri valmistettuja ja kirkkaita laimennettuja liuoksia!

4.3 Vasta-aiheet

Pamifos 3 mg/ml on vasta-aiheista seuraavassa tapauksessa

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille bisfosfonaateille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Pamifos 3 mg/ml -valmistetta ei saa koskaan antaa bolusinjektiona, vaan se on aina laimennettava ja annettava hitaana infuusiona laskimoon (ks. kohta 4.2).

Potilaat on arvioitava ennen Pamifos 3 mg/ml -valmisteen antamista, jotta varmistetaan heidän riittävästä nesteytyksestään. Tämä on erityisen tärkeää diureettihoitoa saavilla potilailla.

Tavanomaisia hyperkalsemiaan liittyviä metabolisia arvoja, mukaan lukien seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuuksia, tulee seurata Pamifos 3 mg/ml -hoidon aloituksen jälkeen. Relatiivisesta hypoparatyreoosista johtuen saattavat potilaat, joille on tehty kilpirauhasleikkaus, olla erityisen alttiita hypokalsemian kehitymiselle.

Joillakin kasvaimesta johtuvaa hyperkalsemiaa sairastavilla potilailla on esiintynyt kouristuksia, jotka johtuvat tähän tilaan liittyvistä elektrolyyttitasapainon muutoksista ja niiden tehokkaasta hoidosta.

Ylimääräinen keittosuolakuormitus saattaa edesauttaa sydämen vajaatoiminnan (vasemman kammion vajaatoiminta tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta) kehittymistä sydäntautipotilailla, erityisesti iäkkäillä. Kuume (influenssan kaltaiset oireet) saattaa myös vaikuttaa tähän vajaatoiminnan kehittymiseen.

Säännöllisiä hematologisia määryksiä suositellaan potilaille, joilla on anemia, leukopenia tai trombosytopenia.

Pamidronaattidinatriumin käytön turvallisuutta ja tehokkuutta lapsilla ja nuorilla (< 18 vuotta) ei ole varmistettu.

Tämä lääke sisältää natriumia 0,65 mmol suurinta annosta kohti (90 mg). Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Munuaisten vajaatoiminta

Bisfosfonaatit, myös Pamifos 3 mg/ml, on yhdistetty munuaistoksisuuteen, joka ilmenee munuaisten toiminnan heikkenemisenä ja mahdollisena munuaisten vajaatoimintana. Munuaisten toiminnan heikkenemistä, etenemistä munuaisten vajaatoiminnaksi ja dialyysin tarvetta on raportoitu potilailla, kun heille on annettu ensimmäinen tai kerta-annos Pamifos 3 mg/ml -valmistetta. Munuaisten toiminnan heikkenemistä (mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta) on myös raportoitu pitkäaikaisen Pamifos 3 mg/ml -hoidon jälkeen multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla.

Pamifos 3 mg/ml erittyy muuttumattomana pääasiallisesti munuaisten kautta (ks. kohta 5.2), joten munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten riski saattaa olla suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Pamifos 3 mg/ml kerta-annos ei saa olla suurempi kuin 90 mg ja suositeltuja infuusion kestoajoja on noudatettava (ks. kohta 4.2) kliinisesti merkittävän munuaisten toiminnan heikkenemisen riskin takia, mikä saattaa edetä munuaisten vajaatoiminnaksi.

Muiden laskimoon annettavien bisfosfonaattien tapaan suositellaan munuaisten toiminnan seuraamista, esim. mittaamalla seerumin kreatiniinipitoisuus ennen jokaista Pamifos 3 mg/ml -annosta.

Pitkäaikaishoidossa useita Pamifos 3 mg/ml -infusioita saavien potilaiden peruslaboratorioarvoja ja kliinisiä munuaistoiminnan parametreja tulee seurata ennen jokaista Pamifos 3 mg/ml -annosta, erityisesti jos taustalla on munuaissairaus tai munuaisten vajaatoiminta-alttius (esim. multippelia myeloomaa ja/tai kasvaimesta johtuvaa hyperkalsemiaa sairastavat potilaat).

Potilailla, jotka saavat Pamifos 3 mg/ml -valmisteet luumetastaasien tai multippelin myelooman hoitoon, tulisi pidättäytyä annoksesta, mikäli munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2). Pamifos 3 mg/ml -valmistetta ei saa antaa muiden bisfosfonaattien kanssa, koska niiden yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.

Pamidronaattidinatriumin käytöstä hemodialyysihoidosta saaville potilaille on hyvin vähän kokemusta.

Maksan vajaatoiminta

Koska kliinisiä tietoja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla, ei tälle potilasryhmälle voida antaa erityisiä suosituksia (ks. kohta 4.2).

Kalsium- ja D-vitamiiniravintolisät

Mikäli hyperkalsemiaa ei esiinny, on oraalista kalsium- ja D-vitamiinilisää annettava hypokalsemian riskin minimoimiseksi etenkin lyyttisiä luumetastaaseja tai multippelia myeloomaa sairastaville

potilaille, joilla on kalsiumin tai D-vitamiinin puutoksen riski, sekä potilaille, joilla on Pagetin tauti luustossa.

Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroosin on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeen pamidronaattia saaneilla potilailla.

Hoidon aloittamista tai uuden hoitajakson alkua tulee siirtää myöhemmäksi potilailla, joilla on parantumaton, avoin pehmytkudoksen leesio suussa, paitsi jos kyseessä on lääketieteellinen hätätilanne.

Ennen bisfosfonaattihoidon aloittamista potilailla, joilla on samanaikaisia riskitekijöitä, suositellaan hammastarkastusta ja siihen liittyvää ennaltaehkäisevää hammashoitoa sekä henkilökohtaista hyöty-riski-arviointia.

Leukaluun osteonekroosin kehittymisriskiä arvioitaessa tulisi ottaa huomioon seuraavat riskitekijät:

- bisfosfonaatin teho (korkeampitehoisiin yhdisteisiin liittyy korkeampi riski), antotapa (parenteraaliseen antotapaan liittyy korkeampi riski) ja bisfosfonaatin kumulatiivinen annos
- syöpä, oheissairaudet (esim. anemia, koagulopatiat, infektiot), tupakointi
- samanaikaiset hoidot: kemoterapia, angiogeneesin estäjät (katso kohta 4.5), pään ja kaulan alueen sädehoito, kortikosteroidit
- aiemmat hammassairaudet, huono suuhygienia, periodontaalisairaudet, invasiiviset hammastoimenpiteet (esim. hampaan poisto) ja huonosti istuvat hammasproteesit

Kaikkia potilaita tulisi rohkaista ylläpitämään hyvää suuhygieniaa, käymään säännöllisissä hammastarkastuksissa ja kertomaan välittömästi kaikista suun oireista, kuten hampaan löystymisestä, kivusta ja turvotuksesta sekä parantumattomista haavaumista tai märkävuodosta Pamifos 3 mg/ml -hoidon aikana. Invasiivisia hammastoimenpiteitä tulee hoidon aikana tehdä ainoastaan huolellisen harkinnan jälkeen ja niitä tulisi välttää juuri ennen tai jälkeen pamidronaatin antamisen. Hammaskirurgia voi pahentaa niiden potilaiden oireita, joille kehittyy leukaluun osteonekroosi. Niitä potilaita varten, jotka tarvitsevat hammastoimenpiteitä, ei ole olemassa tietoa siitä, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeyttäminen leukaluun osteonekroosin riskiä.

Hoitosuunnitelmat niille potilaille, joille kehittyy leukaluun osteonekroosi, tulisi tehdä läheisessä yhteistyössä hoitavan lääkärin sekä leukaluun osteonekroosia hyvin tuntevan hammaslääkärin tai -kirurgin kanssa.

Pamidronaattihoidon tilapäistä keskeyttämistä tulisi harkita, kunnes sairaus paranee ja siihen liittyvät riskitekijät vähentyvät mahdollisuuksien mukaan.

Korvakäytävän osteonekroosi

Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu bisfosfonaattien käytön ja lähinnä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja kemoterapia ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektiot tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos bisfosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

Epätavalliset reisiluun murtumat

Epätavallisia subtrokanterisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoidon osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumausten yhteydessä tai ilman traumaata, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisuurmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoidon saavalla potilaalla

todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämisspäätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon.

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätäydellisen murtuman varalta.

Muskuloskeletaalin kipu

Vaikeaa ja ajoittain toimintakyvyttömäksi tekevää luu-, nivel- ja/tai lihaskipua on raportoitu markkinoille tulon jälkeen bisfosfonaatteja ottavilla potilailla. Tällaisia tapahtumia on kuitenkin raportoitu harvoin. Pamifos 3 mg/ml (infusoitava pamidronaattidinium) kuuluu tähän lääkevalmisteluokkaan. Oireiden alkamisajankohta vaihteli lääkevalmisteella aloitetun hoidon jälkeen yhdestä päivästä useaan kuukauteen. Useimmilla potilailla oireet lievenivät, kun hoito lopetettiin. Osalla potilaista oireet palasivat, kun heille annettiin uudestaan samaa lääkevalmistetta tai toista bisfosfonaattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioipullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pamidronaattidiniumia on käytetty samanaikaisesti muiden yleisesti syövän hoitoon käytettyjen lääkeaineiden kanssa ilman merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Pamifos 3 mg/ml –valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti muiden bisfosfonaattien kanssa (ks. myös kohta 4.4).

Käyttö samanaikaisesti muiden bisfosfonaattien, muiden hyperkalsemian hoitoon käytettävien aineiden ja kalsitoniinin kanssa voi johtaa hypokalsemiaan ja siihen liittyviin kliinisiin oireisiin (parestesia, tetania, hypotensio).

Pamidronaattidiniumia on käytetty vaikeaa hyperkalsemiaa sairastavilla potilailla yhdessä kalsitoniinin kanssa, mikä on johtanut seerumin kalsiumpitoisuuden nopeamman pienenemisen aiheuttavaan synergiseen vaikutukseen.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa pamidronaattidiniumia yhdessä muiden mahdollisesti nefrotoksisten lääkevalmisteiden kanssa.

Munuaisten toiminnan häiriintymisen vaara saattaa kasvaa multipplelia myeloomaa sairastavilla potilailla, kun pamidronaattidiniumia käytetään yhdessä talidomidin kanssa.

Kun pamidronaattia annetaan samanaikaisesti anti-angiogeenisten lääkevalmisteiden kanssa, on noudatettava huolellisuutta, sillä leukaluun osteonekroosin esiintyvyyden on havaittu lisääntyvän potilailla, joita on hoidettu samanaikaisesti näillä lääkevalmisteilla.

Koska pamidronaatti sitoutuu luuhun, se voi teoriassa häiritä luuston isotooppitutkimuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja pamidronaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläintutkimuksissa ei ole saatu kiistatonta näyttöä teratogeeniselle vaikutukselle. Pamidronaatti voi aiheuttaa riskin

sikiölle/vastasyntyneelle lapselle vaikuttamalla farmakologisesti kalsiumtasapainoon. Annettaessa eläinten koko tiineyden aikana pamidronaatti voi aiheuttaa erityisesti pitkien luiden luun mineralisoitumishäiriön, mikä johtaa angulaariseen vääristymään.

Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Pamidronaattia ei siten saa antaa raskauden missään vaiheessa, paitsi jos muuta keinoa henkeä uhkaavan hyperkalsemian hoitoon ei ole. Tällaista käyttöä koskeva näyttö rajoittuu muutamaankin tapaukseen, mutta jos pamidronaattia käytetään raskaana oleville naisille, joilla on henkeä uhkaava hyperkalsemia, vastasyntyneitä on seurattava hypokalsemian varalta muutamien ensimmäisten syntymänjälkeisten päivien ajan.

Imetys

Erittäin rajoitettu kokemus viittaa siihen, että äidinmaidon pamidronaattipitoisuudet ovat alle havaittavan rajan. Lisäksi hyötyosuus suun kautta on heikko, joten pamidronaatin imeytyminen rintaruokitulla imeväisellä ei ole todennäköistä. Johtuen kuitenkin erittäin rajoitetusta kokemuksesta ja pamidronaatin mahdollisesta merkittävästä vaikutuksesta luun mineralisoitumiseen ei rintaruokitaa suositella hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaita tulee varoittaa, että Pamifos 3 mg/ml -infuusion jälkeen voi esiintyä uneliaisuutta ja/tai huimausta, jolloin heidän ei tule ajaa autoa, käyttää mahdollisesti vaarallisia koneita tai suorittaa tarkkuutta vaativia toimenpiteitä, sillä tarkkaavaisuus saattaa heikentyä.

4.8 Haittavaikutukset

Pamidronaatin aiheuttamat haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat oireeton hypokalsemia ja kuume (ruumiinlämmön nousu 1–2 °C), joka tyypillisesti ilmenee ensimmäisen 48 tunnin aikana infuusion jälkeen. Kuume häviää yleensä itsestään eikä vaadi hoitoa.

Akuutteja ”influenssan kaltaisia” oireita ilmenee yleensä ainoastaan ensimmäisen pamidronaatti-infuusion jälkeen. Infuusiokohdassa voi esiintyä yleisesti ($\geq 1/100$ – $< 1/10$) myös paikallista pehmytkudostulehdusta, etenkin suurinta annosta käytettäessä.

Leukaluun osteonekroosi

Osteonekroositapauksia (leukaluussa) on raportoitu pääasiassa syöpäpotilaille, joita on hoidettu luun resorptiota estävillä lääkevalmisteilla, kuten Pamifos 3 mg/ml (katso kohta 4.4). Useita näistä potilaista hoidettiin myös kemoterapialla ja kortikosteroideilla ja heillä esiintyi löydöksiä paikallisista infektioista, osteomyeliitti mukaan lukien. Suurimmassa osassa raporteista viitataan syöpäpotilaisiin heille tehtyjen hampaanpoistojen tai muiden suun kirurgisten toimenpiteiden jälkeen.

Eteisvärinä

Kliinisessä tutkimuksessa verrattiin tsolendronihapon (4 mg) ja pamidronaatin (90 mg) vaikutuksia eteisvärinän esiintyvyyteen. Eteisvärinää todettiin haittavaikutuksena enemmän pamidronaattiryhmässä (12/556, 2,2 %) kuin toledronihapporyhmässä (3/563, 0,5 %). Aiemmin on kliinisessä postmenopausaalisten naisten osteoporoosia koskevassa tutkimuksessa todettu, että tsolendronihapolla (5 mg) hoidetuilla potilailla ilmeni vakavia eteisvärinähaittatapahtumia useammin kuin lumelääkettä saaneilla (1,3 % vs. 0,6 %). Tsoleidronihappo- ja pamidronaattihoitoon liittyvän eteisvärinän esiintyvyyden lisääntymisen taustalla olevaa mekanismia ei tunneta.

Luuston, lihasten ja sidekudoksen häiriöt

Markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu seuraavia reaktioita (joiden yleisyys on harvinainen):

Epätavalliset subtrokanteeriset ja diafysealiset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus).

Haittavaikutukset (Taulukko 2) on luokiteltu niiden esiintyvyyden mukaan, kaikkein yleisimmät ensin, seuraavaa luokitusta käyttäen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2

Infektiot	
Hyvin harvinainen:	Herpes simplex- ja herpes zoster -virusten uudelleen aktivoituminen
Veri ja imukudos	
Yleinen:	Anemia, trombosytopenia, lymfosytopenia
Hyvin harvinainen:	Leukopenia
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen:	Allergiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktoidiset reaktiot, bronkospasmi/dyspnea, Quincken (angioneuroottinen) edeema
Hyvin harvinainen:	Anafylaktinen sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Hypokalsemia, hypofosfatemia
Yleinen:	Hypokalemia, hypomagnesemia
Hyvin harvinainen:	Hyperkalemia, hypernatremia
Hermosto	
Yleinen:	Oireinen hypokalsemia (parestesia, tetania), päänsärky, unettomuus, uneliaisuus
Melko harvinainen:	Kouristuskohtaukset, agitaatio, huimaus, letargia
Hyvin harvinainen:	Sekavuus, visuaaliset hallusinaatiot
Silmät	
Yleinen:	Konjunktiviitti
Melko harvinainen:	Uveitti (iriitti, iridosykliitti)
Hyvin harvinainen:	Skleriitti, episkleriitti, ksantopsia
Tuntematon:	Orbitaalinen tulehdus
Sydän	
Hyvin harvinainen:	Vasemman sydänkammion vajaatoiminta (dyspnea, keuhkoedeema), kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (edeema) nesteen kertymisen vuoksi
Tuntematon:	Eteisvärinä
Verisuonisto	
Yleinen:	Hypertensio
Melko harvinainen:	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin harvinainen:	Akuutti hengitysvaikeus oireyhtymä, interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	Pahoinvointi, oksennus, anoreksia, vatsakipu, ripuli, ummetus, gastriitti
Melko harvinainen:	Dyspepsia
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen:	Ihottuma
Melko harvinainen:	Kutina

Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen:	Ohimenevä luukipu, artralgia, myalgia
Melko harvinainen:	Lihaskouristukset, osteonekroosi
Harvinainen:	Epätavalliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat
Hyvin harvinainen:	Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus)
Tuntematon:	Leukaluun osteonekroosi
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen:	Akuutti munuaisten vajaatoiminta
Harvinainen:	Fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi mukaan lukien kollapsinen variantti, nefroottinen syndrooma
Hyvin harvinainen:	Munuaissairauden paheneminen potilailla, joilla on jo munuaissairaus, hematuria, munuaistubulusten häiriö, tubulointerstiaalinen nefriitti, glomerulonefropatia
Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Kuume ja influenssan kaltaiset oireet, joihin joskus liittyy huonovointisuus, vilunväreet, väsymys ja kuumat aallot
Yleinen:	Infuusiokohdan reaktiot (kipu, punoitus, turvotus, kovettuma, flebiitti, tromboflebiitti), yleiskipu
Tutkimukset	
Yleinen:	Veren kreatiniinipitoisuuden kohoaminen
Melko harvinainen:	Poikkeavat maksa-arvot, veren ureapitoisuuden kohoaminen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Potilaita, jotka ovat ottaneet suositettua suuremman annoksen, tulee seurata huolellisesti. Kliinisesti merkittävässä akuutissa hypokalsemiassa, johon liittyy parestesioita, tetaniaa ja verenpaineen laskua, voidaan veren kalsiumpitoisuudet normalistaa kalsiumglukonaatti-infuusiolla. Pamidronaatin ei oleteta aiheuttavan akuuttia hypokalsemiaa, koska plasman kalsiumpitoisuus pienenee progressiivisesti usean päivän ajan hoidon jälkeen. Pamidronaattinatriumin yliannostuksesta ei ole tietoa saatavilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: luun rakenteeseen ja mineralisaatioon vaikuttavat lääkkeet, bisfosfonaatit, ATC-koodi: M05 BA 03

Vaikutusmekanismi

Pamifos 3 mg/ml -valmisteen vaikuttava aine pamidronaattidinium estää tehokkaasti osteoklastien luuta resorboivaa vaikutusta. Se kiinnittyy voimakkaasti hydroksiapatiittikiteisiin ja estää näiden kiteiden muodostumista ja liukenemista *in vitro*. Osteoklastien luuta resorboivan vaikutuksen esto *in vivo* saattaa ainakin osittain johtua lääkevalmisteen sitoutumisesta luun mineraaleihin.

Pamidronaatti estää osteoklastien esiasteiden pääsyn luuhun ja tästä johtuvan transformaation kehittyneiksi absorboiviksi osteoklasteiksi. Luuhun sitoutuneen bisfosfonaatin paikallinen ja suora resorptiota estävä vaikutus näyttää kuitenkin olevan vallitseva vaikutusmekanismi *in vitro* ja *in vivo*.

Kokeellisissa tutkimuksissa on osoitettu, että pamidronaatti estää kasvaimesta johtuvan osteolyysin, kun se annetaan ennen kasvainsolujen inokulaatiota tai transplantaatiota tai samanaikaisesti sen kanssa. Biokemiallisille muutoksille, jotka kuvastavat pamidronaattidiniumin kasvaimesta johtuvaa hyperkalsemiaa estävää vaikutusta, on ominaista seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuuden ja toissijaisesti kalsiumin, fosfaatin ja hydroksiproliniin virtsaan erittymisen lasku. 90 mg:n annos palauttaa veren normaalin kalsiumpitoisuuden yli 90 prosentilla potilaista. Plasman kalsiumtason normalisoituminen voi myös normalisoida plasman paratyreoideahormonipitoisuuden riittävästi nesteytetyillä potilailla. Paratyreoideahormoniin liittyvän proteiinin seerumipitoisuudet korreloivat käänteisesti pamidronaatin aiheuttamaan reaktioon. Kalsiumin tai paratyreoideahormoniin liittyvän proteiinieritteen tubulaarista reabsorptiota estävät lääkevalmisteet voivat auttaa potilaita, jotka eivät reagoi pamidronaattiin.

Hyperkalsemia voi aiheuttaa solunulkoisen tilan ja glomerulussuodatusnopeuden vähenemistä. Korjaamalla hyperkalsemiaa pamidronaattidinium parantaa glomerulussuodatusnopeutta ja pienentää kohonneita seerumin kreatiinipitoisuuksia useimmissa tapauksissa.

Käytettäessä yhdessä systeemisen antineoplastisen hoidon kanssa pamidronaatti vähentää ei-vertebraalisten murtumien skeletaalisia komplikaatioita, säde- ja leikkaushoidon tarvetta luukomplikaatioissa ja lisää aikaa ensimmäiseen skeletaaliseen tapahtumaan. Pamidronaatti voi myös vähentää luukipua noin 50 prosentilla naisista, joilla on pitkälle edistynyt rintasyöpä ja kliinisesti ilmeisiä luumetastaaseja. Naisilla, joiden luukartoitukset ovat epänormaaleja, mutta röntgenkuvat normaaleja, tulee kivun olla primäärisenä suunnan antajana hoidolle.

Pamidronaatin on osoitettu vähentävän kipua, patologisten murtumien määrää ja sädehoidon tarvetta, normalisoivan hyperkalsemiaa ja parantavan pitkälle edennyttä multippleliä myeloomaa sairastavien potilaiden elämänlaatua.

Bisfosfonaattien meta-analyysi > 1 100 multippleliä myeloomaa sairastavalla potilaalla osoitti, että yhden vertebraalisen murtuman estämiseksi oli hoidettava 10 potilasta (NNT) ja yhden potilaan estämiseksi tuntemasta kipua oli hoidettava 11 potilasta (NNT). Parhaat vaikutukset todettiin pamidronaattilla ja klodronaattilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Pamidronaattilla on voimakas affiniteetti luukudokseen, eikä pamidronaatin täydellistä eliminoitumista ole voitu osoittaa kokeellisten tutkimusten aikana. Tästä syystä ”näennäisen eliminaation” katsotaan tapahtuvan luukudoksessa.

Imeytyminen

Pamidronaattidinium annetaan laskimoinfuusiona, joten imeytyminen on tapahtunut infuusion päättyessä.

Jakautuminen

Plasman pamidronaattipitoisuus suurenee nopeasti infuusion alussa ja pienenee nopeasti infuusion loputtua. Näennäinen jakautumisen puoliintumisaika plasmassa on noin 0,8 tuntia. Näennäiset vakaan tilan pitoisuudet saadaan siten arviolta yli 2–3 tuntia kestäville infuusioilla. Pamidronaatin

huippupitoisuus plasmassa on noin 10 nmol/ml, ja se saavutetaan yli tunnin kestäväällä 60 mg:n laskimoinfuusiolla.

Elimistöön jää erilaisten pamidronaattidiatrumannosten annosta (30–90 mg) samanlainen prosenttiosuus (noin 50 %) riippumatta infuusioajasta (4 tai 24 tuntia). Näin ollen pamidronaatin kumuloitumista ei rajoita luun kapasiteetti, vaan se riippuu yksinomaan annetusta kumulatiivisesta kokonaisannoksesta. Proteiiniin sitoutuneen pamidronaatin osuus verenkierrossa on suhteellisen pieni (alle 50 %) ja se suurenee, kun kalsiumpitoisuudet suurenevat patologistesti.

Eliminaatio

Pamidronaatti ei näytä eliminoituvan biotransformaation kautta. Noin 20–55 % laskimoon infusoidusta annoksesta erittyy muuttumattomana pamidronaattina virtsaan 72 tunnin kuluessa. Kokeellisissa tutkimuksissa on havaittu, että loppuosa annoksesta pysyy elimistössä ainakin tutkimuksen ajan. Pamidronaatin eliminaatioon virtsaan on havaittavissa kaksi vaihetta näennäisten puoliintumisaikojen ollessa 1,6 ja 27 tuntia. Plasman ja munuaisen kokonaispuhdistuman on ilmoitettu olevan vastaavasti 88–254 ml/min ja 38–60 ml/min. Näennäinen plasmapuhdistuma on noin 180 ml/min. Näennäinen munuaispuhdistuma on n. 54 ml/min, ja pamidronaatin munuaispuhdistuma pyrkii korreloimaan kreatiniinipuhdistumaan.

Erityisryhmät

Pamidronaatin maksan kautta ja metaboloitumalla tapahtuva eliminaatio on mitätöntä. Siksi maksan toiminnan heikkenemisen ei odoteta vaikuttavan pamidronaattidiatrumin farmakokinetiikkaan, vaikka vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden osalta ei erityistä suositusta voidakaan antaa kliinisen tiedon puuttuessa. Pamifos 3 mg/ml -valmisteella yhteisvaikutusten mahdollisuus muiden lääkevalmisteiden kanssa metaboliatasolla ja proteiiniin sitoutumisen kautta on pieni (ks. kohta 5.2 yllä).

Syöpää sairastavilla potilailla suoritettu farmakokineettinen tutkimus osoitti, että pamidronaatin AUC-arvossa plasmassa ei ollut eroja verratessa normaalin munuaistoiminnan omaavia potilaita lievää tai vähäistä munuaisen vajaatoimintaa sairastaviin potilaisiin. Vakavaa munuaisen vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavilla potilailla pamidronaatin AUC-arvo oli noin 3 kertaa korkeampi kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma > 90 ml/min).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

On osoitettu, että tiineillä rotilla pamidronaatti läpäisee istukan ja kumuloituu sikiön luuhun samalla tavoin kuin täysikasvuisilla eläimillä. Kun pamidronaattidiatrumia annettiin oraalisesti ≥ 60 mg/kg/vrk (vastaa noin 1,2 mg/kg annettuna laskimonsisäisesti, ja on 0,7-kertainen ihmisen annossuositus yhtä laskimoinfuusiota kohti), sen havaittiin pitkittävän tiineysaikaa ja synnytyksen kestoa lisäten poikaskuolleisuutta.

Tutkimuksissa, joissa tiineille rotille annettiin pamidronaattidiatrumia laskimoon, ei saatu yksiselitteisiä todisteita teratogeenisuudesta, vaikka suuret annokset (12–15 mg/kg/vrk) olivat emolle toksisia ja aiheuttivat sikiönkehityksen häiriöitä (sikiön turvotusta ja luiden lyhyttä), ja ≥ 6 mg/kg annokset vähensivät luutumista. Pienemmät laskimonsisäiset pamidronaattidiatrumannokset (1–6 mg/kg/vrk) vaikuttivat (sikiön ahdinkotilanne ja sikiötoksisuus) normaaliin synnytykseen rotilla. Nämä vaikutukset, eli sikiön kehityksen epämuodostumat, pidentynyt synnytys ja pienentynyt poikasten selviytymisluku, johtuivat luultavasti emon alentuneesta seerumin kalsiumpitoisuudesta.

Tiineillä kaniineilla on tutkittu ainoastaan pieniä laskimonsisäisiä annoksia emotoksisuuden vuoksi, mutta suurimpaan käytettyyn annokseen (1,5 mg/kg/vrk) liittyi lisääntynyt resorptio määrä ja vähentynyt luutumisen. Teratogeenisuudesta ei kuitenkaan ollut todisteita.

Pamidronaatin toksisuudelle on ominaista suora (sytotoksinen) vaikutus elimiin, jotka saavat runsaasti verta, kuten mahalaukkuun, keuhkoihin ja munuaisiin. Eläintutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin laskimoon, olivat vallitsevia ja johdonmukaisia hoidosta johtuvia haittavaikutuksia munuaistubulusten leesiot.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Pamidronaattidinaatrium päivittäin oraalisesti annettuna ei ollut karsinogeeninen 80 viikkoa eikä 104 viikkoa kestäneessä hiirillä tehdyssä tutkimuksessa.

Pamidronaattidinaatriumilla ei ollut genotoksista vaikutusta geenimutaatioita ja kromosomivaurioita määrittävissä standarditesteissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseksi)

Vetykloridihappo (pH:n säätämiseksi)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Pamidronaatti muodostaa komplekseja kahdenarvoisten kationien kanssa, eikä sitä saa sekoittaa kalsiumia sisältäviin laskimoon annettaviin nesteisiin.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Pamidronaattidinaatriumliuokset eivät liukene lipolyyttisiin ravintoliuoksiin, esim. soijapapuöljyyn.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo: 4 vuotta

Kesto aika 5-prosenttisella glukoosiliuoksella tai 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella laimennuksen jälkeen: fysikaalisen ja kemiallisen stabiiliteetin on osoitettu olevan 96 tuntia 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi. Ellei sitä käytetä heti, käyttöön valmistetun liuoksen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saa olla yli 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennus ole tapahtunut kontrolloidussa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskootti)

Väritön 5 ml/10 ml/20 ml/30 ml lasinen injektio pullo (Ph. Eur., tyyppi 1) ja bromobutylikumitulpat (Ph. Eur., tyyppi 1).

Pakkauskootti:

1, 4 tai 10 injektio pulloa sisältäen 5 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Saatavilla myös monipakkauksissa sisältäen 4 pakkausta, joista kukin sisältää 1 injektio pullon.

1, 4 tai 10 injektio pulloa sisältäen 10 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Saatavilla myös monipakkauksissa sisältäen 4 pakkausta, joista kukin sisältää 1 injektio pullon.

1, 4 tai 10 injektio pulloa sisältäen 20 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Saatavilla myös monipakkauksissa sisältäen 4 pakkausta, joista kukin sisältää 1 injektio pullon.

1, 4 tai 10 injektio pulloa sisältäen 30 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Saatavilla myös monipakkauksissa sisältäen 4 pakkausta, joista kukin sisältää 1 injektio pullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laimennettava 5-prosenttisella glukoosiliuoksella tai 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella ennen käyttöä.

Pamidronaattinatriumin pitoisuus infuusionesteessä ei saa olla yli 90 mg/250 ml.

Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on hiukkasia.

Käyttämättä jäänyt osuus on hävitettävä.

Pamifos 3 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on tarkoitettu ainoastaan yhtä käyttöä varten.

Laimennettu infuusioliuos tulee tarkastaa silmämääräisesti. Ainoastaan kirkkaita liuoksia, joissa ei käytännöllisesti katsoen ole hiukkasia, tulee käyttää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

17565

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. elokuuta 2003

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. maaliskuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.04.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pamifos 3 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 3 mg dinatriumpamidronat motsvarande 2,527 mg pamidronatsyra.

1 injektionsflaska med 5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 15 mg dinatriumpamidronat.

1 injektionsflaska med 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 30 mg dinatriumpamidronat.

1 injektionsflaska med 20 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 60 mg dinatriumpamidronat.

1 injektionsflaska med 30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 90 mg dinatriumpamidronat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning, fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pamifos 3 mg/ml är avsett för behandling av tillstånd kopplade till ökad osteoklastaktivitet:

- Tumörinducerad hyperkalcemi
- Osteolytiska lesioner hos patienter med skelettmastaser av bröstcancer
- Multipelt myelom i stadium III

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Tumörinducerad hyperkalcemi

Före och/eller under administrering av dinatriumpamidronat måste patienterna vara adekvat rehydrerade med 0,9-procentig (w/v) koksaltlösning (se avsnitt 4.4).

Den totala dosen dinatriumpamidronat som används till en behandlingsomgång beror på patientens initiala serumkalciumnivåer. Följande riktlinjer ges utgående från kliniska data om okorrigerade kalciumvärden. Doser inom de angivna områdena gäller emellertid även för kalciumvärden som korrigerats för serumprotein eller albumin hos rehydrerade patienter.

Tabell 1

Initialt serumkalcium		Rekommenderad total dos dinatrium-pamidronat	Infusionslösningens koncentration	Maximal infusionshastighet
(mmol/l)	(mg %) (mg/100 ml)	(mg)	mg/ml	mg/h
< 3,0	< 12,0	15-30	30/125	22,5
3,0-3,5	12,0-14,0	30-60	30/125 60/250	22,5
3,5-4,0	14,0-16,0	60-90	60/250 90/500	22,5
> 4,0	> 16,0	90	90/500	22,5

Den totala dosen av dinatriumpamidronat kan ges antingen i en enstaka infusion eller i flera infusioner under 2 till 4 dagar i följd. Den maximala dosen per behandlingsomgång är 90 mg för såväl den första som följande behandlingsomgångar.

Högre doser förbättrade inte det kliniska svaret.

En signifikant minskning av serumkalcium observeras i allmänhet 24 till 48 timmar efter administrering av dinatriumpamidronat, och normalisering uppnås oftast inom 3 till 7 dagar. Om normokalcemi inte uppnås inom den tiden, kan en ytterligare dos ges. Varaktigheten av svaret kan variera från patient till patient, och behandlingen kan upprepas varje gång som hyperkalcemi återkommer. Klinisk erfarenhet som hittills erhållits tyder på att dinatriumpamidronat kan bli mindre effektivt allt eftersom antalet behandlingar ökar.

Osteolytiska lesioner i samband med multipelt myelom

Rekommenderad dos är 90 mg var fjärde vecka.

Osteolytiska lesioner vid skelettmetastaser kopplade till bröstcancer

Rekommenderad dos är 90 mg var fjärde vecka. Denna dos kan, om så önskas, även ges med 3 veckors mellanrum för att sammanfalla med kemoterapi.

Behandlingen ska fortsätta tills det finns tecken på en väsentlig försämring av patientens generella status.

Indikation	Behandlingsschema	Infusionslösning (mg/ml)	Infusionshastighet (mg/h)
Skelettmetastaser	90 mg/2 timmar var 4:e vecka	90/250	45
Multipelt myelom	90 mg/4 timmar var 4:e vecka	90/500	22,5

Nedsatt njurfunktion

Pamifos 3 mg/ml ska inte ges till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) utom vid livshotande tumörinducerad hyperkalcemi då fördelarna uppväger den möjliga risken (se även avsnitten 4.4 och 5.2).

Som med andra intravenösa bisfosfonater rekommenderas att njurfunktionen övervakas till exempel genom mätning av serumkreatinin före varje dos dinatriumpamidronat. Om patienter som ges dinatriumpamidronat för skelettmetastaser eller multipelt myelom visar tecken på försämring av njurfunktionen ska behandlingen med dinatriumpamidronat uppskjutas tills njurfunktionen återgått till baselinevärdet $\pm 10\%$. Denna rekommendation baseras på en klinisk studie, där försämrad njurfunktion definierades på följande sätt:

- För patienter med normalt kreatininvärde vid baseline: en ökning med 0,5 mg/dl.
- För patienter med onormalt kreatininvärde vid baseline: en ökning med 1,0 mg/dl.

En farmakokinetisk studie utförd på patienter med cancer och normal eller nedsatt njurfunktion indikerar att dosen inte behöver justeras vid lätt (kreatininclearance 61 – 90 ml/min) till måttligt

nedsatt (kreatininclearance 30 – 60 ml/min) njurfunktion. Till sådana patienter ska infusionshastigheten inte vara högre än 90 mg/4 timmar (ungefär 20 – 22 mg/timme).

Nedsatt leverfunktion

En farmakokinetisk studie indikerar att det ej krävs någon dosjustering till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Dinatriumpamidronat har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Därför går det inte att ge specifika rekommendationer för behandling av sådana patienter med dinatriumpamidronat (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för dinatriumpamidronat för barn och ungdomar i åldern < 18 år har inte fastställts (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Pamifos 3 mg/ml är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning och måste därför alltid spädas med kalciumfri infusionslösning (0,9 % natriumklorid eller 5 % glukos) före användning. Den färdiga lösningen måste ges som långsam infusion (se avsnitt 4.4).

För information om blandbarhet med infusionslösningar, se avsnitt 6.6.

Infusionshastigheten får aldrig överstiga 60 mg/timme (1 mg/min), och koncentrationen av dinatriumpamidronat i infusionslösningen får inte överstiga 90 mg/250 ml. En dos på 90 mg måste normalt ges som infusion under 2 timmar i 250 ml infusionsvätska, lösning. Till patienter med multipelt myelom och patienter med tumörinducerad hyperkalcemi rekommenderas att infusionshastigheten inte överstiger 90 mg i 500 ml under 4 timmar. För att minimera lokala reaktioner på infusionsstället ska kanylen sättas in försiktigt i en relativt stor ven.

Dinatriumpamidronat ska ges under uppsikt av läkare med möjlighet att övervaka kliniska och biokemiska effekter. Bipacksedeln och påminnelsekortet ska lämnas till patienter som behandlas med Pamifos 3 mg/ml.

Använd endast nyberedda och klara lösningar!

4.3 Kontraindikationer

Pamifos 3 mg/ml är kontraindicerat vid

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot andra bisfosfonater eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Pamifos 3 mg/ml får aldrig ges som en bolusinjektion, utan ska alltid spädas och ges som en långsam intravenös infusion (se avsnitt 4.2).

Patienterna måste utvärderas före administrering av Pamifos 3 mg/ml för att säkerställa att de är tillräckligt hydrerade. Detta är särskilt viktigt för patienter som får diuretikabehandling.

Hyperkalcemirelaterade metaboliska standardparametrar, däribland serumkalcium och serumfosfat, ska övervakas efter påbörjad behandling med Pamifos 3 mg/ml. Patienter som har genomgått sköldkörteloperation kan vara särskilt benägna att utveckla hypokalcemi på grund av relativ hypoparatyreoidism.

Hos några patienter med tumörinducerad hyperkalcemi har kramper uppträtt på grund av elektrolytförändringar kopplade till detta tillstånd och dess effektiva behandling.

Hos patienter med hjärtsjukdom, särskilt hos äldre, kan ytterligare överbelastning med koksaltlösning utlösa hjärtsvikt (vänsterkammarsvikt eller kronisk hjärtinsufficiens). Feber (influenسالiknande symtom) kan också bidra till denna försämring.

Patienter med anemi, leukopeni eller trombocytopeni ska genomgå regelbundna hematologiska utvärderingar.

Säkerhet och effekt för dinatriumpamidronat för barn och ungdomar (<18 år) har inte fastställts.

Läkemedlet innehåller 0,65 mmol natrium per maximal dos (90 mg). Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Njurinsufficiens

Bisfosfonater, däribland Pamifos 3 mg/ml, har varit förknippade med njurtoxicitet som yttrat sig som försämrad njurfunktion och potentiell njursvikt. Försämrad njurfunktion, progression till njursvikt och dialys har rapporterats hos patienter efter den inledande dosen eller en engångsdos av Pamifos 3 mg/ml. Försämring av njurfunktionen (inklusive njursvikt) har också rapporterats efter långvarig behandling med Pamifos 3 mg/ml hos patienter med multipelt myelom.

Eftersom Pamifos 3 mg/ml utsöndras oförändrat främst via njurarna (se avsnitt 5.2), kan risken för njurbiverkningar vara större hos patienter med nedsatt njurfunktion.

På grund av risken för kliniskt signifikant försämrad njurfunktion som kan utvecklas till njursvikt, ska engångsdoser av Pamifos 3 mg/ml inte överstiga 90 mg, och den rekommenderade infusionstiden ska följas (se avsnitt 4.2).

Liksom med andra i.v. bisfosfonater rekommenderas njurövervakning, till exempel mätning av serumkreatinin före varje dos av Pamifos 3 mg/ml.

Patienter som ofta får infusioner av Pamifos 3 mg/ml under längre tid, och särskilt de med befintlig njursjukdom eller de som är predisponerade för försämrad njurfunktion (t.ex. patienter med multipelt myelom och/eller tumörinducerad hyperkalcemi) ska genomgå utvärderingar av standardlaboratorieparametrar och kliniska njurfunktionsparametrar före varje dos av Pamifos 3 mg/ml.

Patienter som behandlas med Pamifos 3 mg/ml för skelettmetastaser eller multipelt myelom ska inte ges dosen om njurfunktionen har försämrats (se avsnitt 4.2).

Pamifos 3 mg/ml ska inte ges tillsammans med andra bisfosfonater, eftersom deras kombinerade effekter inte har undersökts.

Erfarenheten av användningen av dinatriumpamidronat hos patienter som får hemodialys är mycket liten.

Leverinsufficiens

Eftersom det inte finns några kliniska data från patienter med svår leverinsufficiens, kan inga specifika rekommendationer ges för denna patientpopulation (se avsnitt 4.2).

Kalcium- och D-vitamintillskott

Vid avsaknad av hyperkalcemi ska patienter med övervägande lytiska skelettmetastaser eller multipelt myelom, vilka riskerar kalcium- eller D-vitaminbrist och patienter med Pagets sjukdom i skelettet, ges oralt kalcium- och D-vitamintillskott för att minska risken för hypokalcemi.

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken har rapporterats i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen hos patienter som får pamidronat.

Start av behandling eller en ny behandlingsomgång bör uppskjutas hos patienter med oläkta öppna mjukdelslesioner i munnen, förutom vid medicinska nödsituationer.

En tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med bisfosfonater hos patienter med samtidiga riskfaktorer. Följande riskfaktorer bör beaktas vid bedömning av en individs risk att utveckla ONJ:

- Potensen av bisfosfonaten (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (högre risk vid parenteral administrering) och bisfosfonatens kumulativa dos
- Cancer, komorbida tillstånd (t.ex. anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning
- Samtidig behandling: kemoterapi, angiogeneshämmare (se avsnitt 4.5), strålbehandling mot hals och huvud, kortikosteroider
- Tidigare tandsjukdomar, dålig munhygien, parodontal sjukdom, invasiva tandingrepp (t.ex. tandextraktioner) och dåligt anpassad tandprotes

Alla patienter bör uppmuntras att upprätthålla en god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och omedelbart rapportera eventuella orala symtom som tandrörlighet, smärta eller svullnad eller sår som inte läker eller vätskar under behandling med Pamifos 3 mg/ml. Under behandlingen bör invasiva tandingrepp utföras endast efter noggrant övervägande och bör undvikas i nära anslutning till pamidronatadministrering.

För patienter som utvecklar osteonekros i käken under tiden de behandlas med bisfosfonater kan tandkirurgi medföra att tillståndet förvärras. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga data tillgängliga som ger indikation om att avbruten behandling med bisfosfonater minskar risken för osteonekros i käken.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör inrättas i nära samarbete mellan behandlande läkare och en tandläkare eller käkkirurg med expertis inom ONJ.

Tillfällig avbrytning av pamidronatbehandling bör övervägas tills tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer begränsas om möjligt.

Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symtom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

Muskuloskeletal smärta

Vid erfarenhet efter marknadsföring har svår och ibland funktionsnedsättande skelett-, led- och/eller muskelsmärta rapporterats hos patienter som tagit bisfosfonater. Sådana rapporter har dock varit ovanliga. Denna läkemedelsklass omfattar Pamifos 3 mg/ml (dinatriumpamidronat för infusion). Tiden till symtomdebut varierade från en dag till flera månader efter att behandling med läkemedlet startat.

De flesta patienter fick symtomlindring efter att ha avbrutit behandlingen. Hos en del av dem återkom symtomen vid återinsättning av samma läkemedel eller annat bisfosfonat.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Dinatriumpamidronat har givits samtidigt med andra vanligen använda cancermedel utan signifikanta interaktioner.

Pamifos 3 mg/ml ska inte användas samtidigt med andra bisfosfonater (se även avsnitt 4.4).

Samtidig användning av andra bisfosfonater, andra kalciumsänkande medel och kalcitonin kan leda till hypokalcemi med tillhörande kliniska symtom (parestesi, tetani, hypotoni).

Dinatriumpamidronat har använts i kombination med kalcitonin hos patienter med svår hyperkalcemi, vilket resulterade i en synergistisk effekt med snabbare sänkning av serumkalcium.

Försiktighet är motiverad om dinatriumpamidronat används tillsammans med andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel.

Hos patienter med multipelt myelom kan risken för nedsatt njurfunktion öka när dinatriumpamidronat används i kombination med talidomid.

Försiktighet ska iakttas när pamidronat administreras med antiangiogena läkemedel eftersom en ökad incidens av ONJ har observerats hos patienter som behandlas med dessa läkemedel samtidigt.

Eftersom pamidronat binder till ben kan det i teorin påverka skelettskintigrafiundersökningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling.

Graviditet

Det finns inte tillräcklig mängd data från användningen av pamidronat hos gravida kvinnor. Det finns inga entydiga bevis för teratogenicitet i djurstudier. Pamidronat kan utgöra en risk för fostret/det nyfödda barnet genom sin farmakologiska effekt på kalciumhomeostas. När det administreras under hela djurens dräktighetstid kan pamidronat orsaka benmineraliseringsdefekter, särskilt i långa ben, vilket resulterar i angulär distorsion.

Den potentiella risken för människa är okänd. Därför bör inte pamidronat ges till gravida kvinnor, utom vid livshotande hyperkalcemi. Evidensen är begränsad till ett fåtal fall men vid användning för behandling av kvinnor med livshotande hyperkalcemi ska spädbarn kontrolleras för hyperkalcemi under de första dagarna efter förlossningen.

Amning

Mycket begränsad erfarenhet indikerar nivåer av pamidronat under detektionsgränsen i bröstmjolk. Dessutom är den orala biotillgängligheten så dålig att total absorption av pamidronat av ett spädbarn som ammas inte är trolig. På grund av mycket begränsad erfarenhet och pamidronats potential att ha en viktig inverkan på benmineralisering rekommenderas dock inte amning under behandlingen.

Fertilitet

Data saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna bör varnas för att dåsighet och/eller yrsel kan förekomma efter infusion av Pamifos 3 mg/ml, och i så fall ska de inte framföra fordon, använda potentiellt farliga maskiner eller delta i andra aktiviteter som kan vara farliga på grund av minskad vakenhet.

4.8 Biverkningar

Biverkningar av dinatriumpamidronat är oftast milda och övergående. De vanligaste biverkningarna är asymtomatiska hypokalcemi och feber (en ökning av kroppstemperaturen med 1 - 2 °C) som vanligen inträffar inom de första 48 timmarna efter infusion. Febern försvinner vanligtvis spontant och kräver inte behandling.

Akuta ”influenسالiknande” reaktioner inträffar vanligtvis endast vid den första infusionen av pamidronat. Lokal mjukdelinflammation vid infusionsstället är vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), särskilt vid den högsta dosen.

Osteonekros i käken

Fall av osteonekros (i käken) har rapporterats i huvudsak hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption, t.ex. Pamifos 3 mg/ml (se avsnitt 4.4). Flera av dessa patienter fick också kemoterapi och kortikosteroider, och hade tecken på lokal infektion inkluderande osteomyelit. Majoriteten av rapporterna hänför sig till cancerpatienter som har genomgått tandextraktioner eller andra tandkirurgiska ingrepp.

Förmaksflimmer

När effekten av zoledronat (4 mg) och pamidronat (90 mg) jämfördes i en klinisk prövning, var frekvensen av förmaksflimmer som biverkan högre i gruppen behandlad med pamidronat (12/556, 2,2 %) än i gruppen behandlad med zoledronat (3/563, 0,5 %). I en tidigare klinisk prövning av patienter med postmenopausal osteoporos observerades att patienter behandlade med zoledronsyra (5 mg) hade ökad frekvens av förmaksflimmer som allvarlig biverkan jämfört med placebo (1,3 % jämfört med 0,6 %). Mekanismen bakom den ökade frekvensen förmaksflimmer i samband med behandling med zoledronsyra och pamidronat är okänd.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Efter marknadsföring har följande biverkningar rapporterats (frekvens: sällsynt):
Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning).

Biverkningarna (tabell 2) är klassificerade under rubrikerna för frekvens, med de vanligaste först, på följande sätt: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta (< 10000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2

Infektioner och infestationer	
Mycket sällsynta:	Reaktivering av herpes simplex och herpes zoster
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga:	Anemi, trombocytopeni, lymfocytopeni
Mycket sällsynta:	Leukopeni
Immunsystemet	
Mindre vanliga:	Allergiska reaktioner inklusive anafylaktoida reaktioner, bronkospasm/dyspné, Quinckes (angioneurotiskt) ödem
Mycket sällsynta:	Anafylaktisk chock
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Hypokalcemi, hypofosfatemi
Vanliga:	Hypokalemi, hypomagnesemi
Mycket sällsynta:	Hyperkalemi, hypernatremi

Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Symtomatisk hypokalcemi (parestesi, tetani), huvudvärk, sömnlöshet, dåsighet
Mindre vanliga:	Kramper, agitation, yrsel, letargi
Mycket sällsynta:	Förvirring, synhallucinationer
Ögon	
Vanliga:	Konjunktivit
Mindre vanliga:	Uveit (irit, iridocyklit)
Mycket sällsynta:	Sklerit, episklerit, xantopsi
Ingen känd frekvens:	Inflammation i ögonhålan
Hjärtat	
Mycket sällsynta:	Vänsterkammarsvikt (dyspné, lungödem), kronisk hjärtinsufficiens (ödem) på grund av vätskeöverbastning
Ingen känd frekvens:	Förmaksflimmer
Blodkärl	
Vanliga:	Hypertoni
Mindre vanliga:	Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket sällsynta:	Akut andnödssyndrom, interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Illamående, kräkningar, anorexi, buksmärter, diarré, förstoppning, gastrit
Mindre vanliga:	Dyspepsi
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Utslag
Mindre vanliga:	Klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Övergående skelettsmärta, artralgi, myalgi
Mindre vanliga:	Muskelkramper, osteonekros
Sällsynta:	Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer
Mycket sällsynta:	Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning)
Ingen känd frekvens:	Osteonekros i käken
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	Akut njursvikt
Sällsynta:	Fokal segmentell glomeruloskleros inklusive den kollapsande varianten, nefrotiskt syndrom
Mycket sällsynta:	Försämrad njurfunktion hos patienter med existerande njursjukdom, hematuri, renal tubulär störning, tubulointerstitiell nefrit, glomerulonefropati
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Feber och influensaliknande symtom, ibland åtföljda av sjukdomskänsla, frossa, trötthet och blodvallningar
Vanliga:	Reaktioner på infusionsstället (smärta, rodnad, svullnad, induration, flebit, tromboflebit), generell smärta i kroppen
Undersökningar	
Vanliga:	Förhöjt serumkreatinin
Mindre vanliga:	Onormala leverfunktionsprover, förhöjt serumurea

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för
läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea

4.9 Överdoser

Patienter som fått högre doser än de rekommenderade ska övervakas noggrant. Vid kliniskt signifikant hypokalcemi med parestesi, tetani och hypotoni kan tillståndet avhjälpas med en infusion av kalciumglukonat. Akut hypokalcemi förväntas inte uppträda med pamidronat, eftersom kalciumnivåerna i plasma faller gradvis under flera dagar efter behandlingen. Det finns ingen tillgänglig information om överdosering av dinatriumpamidronat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel som påverkar benvävnad och mineralisering, bisfosfonater
ATC-kod: M05 BA 03

Verkningsmekanism

Dinatriumpamidronat, det aktiva ämnet i Pamifos 3 mg/ml, är en potent hämmare av osteoklastisk benresorption. Det binds kraftigt till hydroxiapatitkristaller, och hämmar bildning och upplösning av dessa kristaller *in vitro*. Hämmning av osteoklastisk benresorption *in vivo* kan åtminstone till en del bero på läkemedlets bindning till benmineralet.

Pamidronat undertrycker osteoklastprekursorers åtkomst till ben och den därmed inducerade ombildningen till mogna resorberande osteoklaster. Det verkar dock som om den övervägande verkningsmekanismen *in vitro* och *in vivo* är den lokala och direkt antiresorptiva effekten av bisfosfonat bundet till ben.

Experimentella studier har visat att pamidronat inhiberar tumörinducerad osteolys när det ges före eller vid inokulering eller med tumörceller. Biokemiska förändringar som speglar dinatriumpamidronats inhiberande effekt på tumörinducerad hyperkalcemi karakteriseras av en minskning av serumkalcium och serumfosfat samt sekundärt av minskning av utsöndringen av kalcium, fosfat och hydroxiprolin i urinen. En dos på 90 mg ger normokalcemi hos över 90 % av patienterna.

Normaliseringen av plasmakalcium kan även normalisera parathormonnivån i plasma hos tillräckligt rehydrerade patienter.

Serumnivåer av parathormonrelaterat protein (PTHrP) är omvänt relaterade till pamidronatsvaret. Läkemedel som inhiberar tubulär resorption av kalcium eller PTHrP-utsöndring kan vara till hjälp för patienter som inte svarar på pamidronat.

Hyperkalcemi kan leda till volymförlust av extracellulärvätska och minskning av den glomerulära filtreringshastigheten (GFR). Genom att kontrollera hyperkalcemin förbättrar dinatriumpamidronat GFR och sänker förhöjda serumkreatininnivåer hos de flesta patienter.

Vid användning som tillägg till systemisk antineoplastisk behandling minskar pamidronat skelettkomplikationer efter icke-vertebrala frakturer, strålbehandling och operationer av skelettkomplikationer samt förlänger tiden till första skeletthändelse.

Pamidronat kan också minska skelettmärta hos ungefär 50 % av kvinnor med framskriden bröstcancer och kliniskt tydliga skelettmetastaser. Hos kvinnor med onormal skelettscintigrafibild men normal slätröntgenbild ska smärtan vara den primära behandlingsguiden.

Pamidronat har visats minska smärta, minska antalet patologiska frakturer och behovet av strålbehandling, korrigera hyperkalcemi och förbättra livskvaliteten för patienter med framskridna multipla myelom.

En metaanalys av bisfosfonater för fler än 1 100 patienter med multipla myelom visade att NNT (*number of patients needed to treat*) för att förebygga en vertebral fraktur var 10 och att NNT för att förhindra att en patient känner smärta var 11. Bäst effekt observerades för pamidronat och klodronat.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Pamidronat har stark affinitet till mineraliserade vävnader, och total eliminering av pamidronat ur kroppen har inte observerats inom kliniska prövningars tidsram. Mineraliserade vävnader betraktas därför som platser för "apparent elimination".

Absorption

Dinatriumpamidronat ges som intravenös infusion. Enligt definition är absorptionen fullständig vid infusionens slut.

Distribution

Plasmakoncentrationen av pamidronat stiger snabbt efter infusionens start och faller snabbt när infusionen stoppas. Den skenbara halveringstiden i plasma är ungefär 0,8 timmar. Skenbara steady state-koncentrationer uppnås därför vid infusioner som tar längre tid än ungefär 2 - 3 timmar. Toppkoncentrationer av pamidronat i plasma av ungefär 10 nmol/ml uppnås efter en intravenös infusion av 60 mg pamidronat given inom 1 timme.

Liknande andelar (ungefär 50 %) av dosen finns kvar i kroppen efter administrering av olika doser (30 - 90 mg) av dinatriumpamidronat, oberoende av infusionstiden (4 eller 24 timmar).

Akkumuleringen av pamidronat i benvävnad är inte kapacitetsbegränsad, utan beror enbart av den totala givna dosen. Andelen cirkulerande pamidronat som är bunden till plasmaproteiner är relativt låg (mindre än 50 %) och ökar om kalciumkoncentrationerna är patologiskt förhöjda.

Eliminering

Pamidronat verkar inte elimineras genom biotransformering. Efter en intravenös infusion återfinns ungefär 20 - 55 % av dosen i urinen inom 72 timmar som oförändrat pamidronat. Inom tidsramen för kliniska prövningar finns den återstående delen av dosen kvar i kroppen. Pamidronats eliminering via urinen uppvisar två nedbrytningsfaser med skenbara halveringstider av ungefär 1,6 och 27 timmar. Total plasma- och njurclearance har rapporterats vara 88 - 254 ml/min respektive 38 - 60 ml/min. Skenbar plasmaclearance är ungefär 180 ml/min. Skenbar njurclearance är ungefär 54 ml/min, och denna tenderar att korrelera med kreatininclearance.

Karakteristika hos patienter

Pamidronats hepatiska och metabola clearance är obetydlig. Nedsättning av leverfunktionen förväntas därför inte påverka dinatriumpamidronats farmakokinetik, men eftersom det inte finns kliniska data för patienter med svår leversvikt kan inga specifika rekommendationer ges för denna patientgrupp. Pamifos 3 mg/ml uppvisar liten potential för interaktioner med andra läkemedel, såväl på det metabola planet som på proteinbindningsnivå (se avsnitt 5.2 ovan).

En farmakokinetisk studie på cancerpatienter visade inga skillnader i pamidronats plasma-AUC mellan patienter med normal njurfunktion och patienter med mild till måttlig njurinsufficiens. Hos patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min) var AUC för pamidronat ungefär 3 gånger högre än hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance > 90 ml/min).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

För dräktiga råttor har visats att pamidronat passerar placenta och ansamlas i fostrets skelett på sätt som liknar vad som observerats i vuxna djur. Dinatriumpamidronat har visats förlänga råttors dräktighetstid och förlösningens längd, vilket givit ökad mortalitet hos avkomman när dinatriumpamidronat givits oralt i dagliga doser av 60 mg/kg (motsvarande ungefär 1,2 mg/kg

intravenöst) och däröver (0,7 gånger den högsta rekommenderade dosen för människa vid enstaka intravenös infusion).

Man fann inga tydliga bevis för teratogenicitet i studier med intravenös tillförsel av dinatriumpamidronat till dräktiga råttor, även om höga doser (12 och 15 mg/kg/dag) kopplades till maternell toxicitet och fosterskador (fetala ödem och förkortade skelettben) och doser av 6 mg/kg och däröver med minskad ossifiering. Lägre intravenösa doser av dinatriumpamidronat (1-6 mg/kg/dag) störde råttors normala nedkomst (pre-partumdistress och fetotoxicitet). Dessa effekter (onormal fosterutveckling, förlängd nedkomst och minskad överlevnad för avkomman) orsakades troligen av en minskning av moderns serumkalciumnivåer.

Endast låga intravenösa doser har undersökts i dräktiga kaniner, på grund av maternell toxicitet, men den högsta använda dosen (1,5 mg/kg/dag) kopplades till ökad resorptionshastighet och minskad ossifiering. Man fann dock inga tecken på teratogenicitet.

Pamidronats toxicitet karakteriseras av direkta (cytotoxiska) effekter på organ med mycket riklig blodförsörjning, som magsäck, lungor och njurar. I djurstudier med intravenös infusion var lesioner i renala tubuli de framträdande och genomgående behandlingsbiverkningarna.

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Dagligt oralt dinatriumpamidronat var inte karcinogent i en 80-veckors och en 104-veckors studie på möss.

Dinatriumpamidronat uppvisade ingen gentoxisk aktivitet i sedvanliga analyser med avseende på genmutationer och kromosomskador.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Pamidronat bildar komplex med divalenta katjoner och ska inte tillsättas till kalciumhaltiga intravenösa lösningar.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Lösningar av dinatriumpamidronat är inte lösliga i lipofila näringslösningar, till exempel sojabönsolja.

6.3 Hållbarhet

I oöppnad injektionsflaska: 4 år.

Hållbarhet efter spädning i 5-procentig glukoslösning eller i 0,9-procentig natriumkloridlösning: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats vid förvaring i 96 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör den utspädda lösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid vid användning och förhållanden före användningen. Tiden ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädningen utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av ofärgat glas (Ph. Eur. typ 1) om 5 ml/10 ml/20 ml/30 ml med brombutylgummipropp (Ph. Eur. typ 1).

Förpackningsstorlekar:

1, 4 eller 10 injektionsflaskor med 5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Finns även som multiförpackningar med 4 förpackningar som vardera innehåller 1 injektionsflaska.

1, 4 eller 10 injektionsflaskor med 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Finns även som multiförpackningar med 4 förpackningar som vardera innehåller 1 injektionsflaska.

1, 4 eller 10 injektionsflaskor med 20 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Finns även som multiförpackningar med 4 förpackningar som vardera innehåller 1 injektionsflaska.

1, 4 eller 10 injektionsflaskor med 30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Finns även som multiförpackningar med 4 förpackningar som vardera innehåller 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Måste spädas med 5-procentig glukoslösning eller 0,9-procentig natriumkloridlösning före administrering.

Koncentrationen av dinatriumpamidronat i infusionslösningen ska inte överstiga 90 mg/250 ml.

Använd inte lösningen om den innehåller partiklar.

Eventuellt innehåll som återstår efter användning ska kasseras.

Pamifos 3 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning är endast avsett för engångsbruk.

Den utspädda lösningen ska kontrolleras visuellt och endast klar och i stort sett partikelfri lösning ska användas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17565

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 augusti 2003

Datum för den senaste förnyelsen: 09 mars 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.04.2022