

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paminject 3 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusiokonsentraattia sisältää 3 mg pamidronaattidinatriumia vastaten 2,527 mg pamidronihappoa.

1 pullo, jossa on 5 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, sisältää 15 mg pamidronaattidinatriumia.

1 pullo, jossa on 10 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, sisältää 30 mg pamidronaattidinatriumia.

1 pullo, jossa on 20 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, sisältää 60 mg pamidronaattidinatriumia.

1 pullo, jossa on 30 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, sisältää 90 mg pamidronaattidinatriumia.

Apuaineet ks. 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas ja väritön liuos, jossa ei näy hiukkasia.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Tilat, joihin liittyy kiihtynyt osteoklastien toiminta:

- Kasvaimesta johtuva hyperkalsemia
- Osteolyysiset leesiot potilailla, joilla on rintasyövän luumetastaaseja
- Multipppelin myelooman vaihe III

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Paminject 3 mg/ml -valmiste on infuusiokonsentraatti liuosta varten, joka on siksi aina laimennettava kalsiumia sisältämättömässä infuusioliuoksessa (0,9 % natriumkloridiliuos tai 5 % glukoosiliuos) ennen käyttöä. Saatu liuos on annettava hitaana infuusiona (ks. myös kohta 4.4).

Infuusioliuosten yhteensopivuudet, ks. kohta 6.6.

Infuusionopeus ei saa olla yli 60 mg tunnissa (1 mg/min), eikä infuusioliuoksen pamidronaattidinatриumpitoisuus yli 90 mg/250 ml. 90 mg:n annos on tavallisesti annettava 2 tunnin infuusiona 250 ml:n infuusioliuoksessa. Suurin suositeltava infuusionopeus on 90 mg 500 ml:ssa 4 tunnin aikana potilailla, joilla on multippeli myelooma tai kasvaimesta johtuvaa hyperkalsemiaa. Infuusiokohdassa paikallisesti esiintyvien reaktioiden riskin minimoimiseksi kanyyli on asetettava huolellisesti suhteellisen suureen laskimoon.

Pamidronaattidinatриum on annettava lääkärin valvonnassa yksikössä, jossa on mahdollisuudet seurata valmisteen kliinisiä ja biokemiallisia vaikutuksia.

#### Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat)

Pamidronaattidinatриumin käytöstä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole riittävästi kliinistä kokemusta (ks. 4.4).

Käytä ainoastaan vastikään valmistettuja ja kirkkaita liuoksia!

#### Kasvaimesta johtuva hyperkalsemia:

Potilaiden nesteytystä 0,9 % w/v natriumkloridi-infuusioliuoksella suositellaan ennen hoidon aloittamista ja sen aikana (ks. kohta 4.4).

Hoitojakson aikana käytettävän pamidronaattidinatриumin kokonaisannoksen suuruus riippuu potilaan seerumin kalsiumpitoisuuden lähtötasosta. Seuraavat viitearvot on johdettu korjaamattomia kalsiumpitoisuuksia koskevista kliinisistä tiedoista. Annettujen rajojen sisäisiä annoksia voidaan soveltaa myös seerumin proteiinin tai albumiinin suhteen korjattuihin kalsiumpitoisuuksiin nestehoitoa saaneilla potilailla.

Seerumin kalsiumpitoisuuden lähtötaso		Suosittelava pamidronaattidinatриumin kokonaisannos	Infuusioliuoksen pitoisuus	Suurin infuusionopeus
(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

Pamidronaattidinatриumin kokonaisannos voidaan antaa joko kertainfuusiona tai useana infuusiona 2–4 peräkkäisen päivän aikana. Maksimiannos hoitojaksoa kohti on 90 mg sekä aloitus- että uusintahoidossa.

Suurten annosten ei ole todettu parantavan hoitovastetta.

Merkittävä lasku seerumin kalsiumpitoisuuksissa on yleensä havaittavissa 24–48 tunnin kuluttua pamidronaattidinatриuminfuusiosta, ja normalisoituminen tapahtuu yleensä 3–7 päivässä. Jos veren kalsiumpitoisuus ei tänä aikana normalisoidu, voidaan antaa lisäannos. Vasteen kesto

saattaa vaihdella potilaiden kesken, ja hoito voidaan toistaa, jos hyperkalsemia uusiutuu. Tähänastisen kliinisten kokemusten perusteella näyttää siltä, että dinatriumpamidronaatin teho voi heikentyä hoitokertojen lisääntyessä.

#### Osteolyttiset leesiot multippelissa myeloomassa:

Suosittelava annos on 90 mg joka 4. viikko.

#### Osteolyttiset leesiot rintasyövän luometastaaseissa:

Suosittelava annos on 90 mg joka 4. viikko. Tämä annos voidaan haluttaessa antaa myös 3 viikon välein samaan aikaan kemoterapian kanssa.

Hoitoa on jatkettava, kunnes potilaan yleistila alkaa heiketä huomattavasti.

Käyttöaihe	Hoitoannostus	Infusioliuos (mg/ml)	Infuusionopeus (mg/h)
Luumetastaasit	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:

Paminject 3 mg/ml -valmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), ellei hänellä ole hengenvaarallista kasvaimesta johtuvaa hyperkalsemiaa, jos tällöin saatu hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski (ks. myös 4.4 ja 5.2).

Annosta ei tarvitse säätää potilailla, joilla lievä (kreatiniinipuhdistuma 61-90 ml/min) tai keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 30-60 ml/min) munuaisten vajaatoiminta). Näillä potilailla ei infuusionopeus saa olla yli 90 mg/4h (noin 20-22 mg/h).

Kuten muitakin laskimoon annettavia bisfosfonaatteja käytettäessä, munuaisten toiminnan seuraaminen on suositeltavaa. Esimerkiksi, mitataan seerumin kreatiiniini ennen jokaisen pamidronaattidinatriummannoksen antamista. Jos potilas saa pamidronaattidinatriumia luometastaasien hoitoon ja hänellä ilmenee munuaisten vajaatoimintaa, pamidronaattidinatriumhoito on keskeytettävä, kunnes munuaisten toiminta ei enää poikkea yli 10 % lähtöarvosta.

#### Maksan vajaatoiminta:

Pamidronaattidinatriumin käytöstä maksan vajaatoimintapotilailla ei ole julkaistu tutkimustuloksia. Siksi pamidronaattidinatriumin käytöstä näillä potilailla ei voida antaa suosituksia (ks. kohta 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Tiedossa oleva tai epäilty yliherkkyys pamidronaattidinatriumille tai muille bifosfonaateille tai valmisteen jollekin apuaineelle.

Paminject 3 mg/ml infuusiokonsentraatin käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Varoitukset

Paminject 3 mg/ml on infuusiokonsentraatti, ja siksi se on aina laimennettava ja annettava hitaana infuusiona laskimoon (ks. 4.2).

Paminject 3 mg/ml annetaan vain laskimoinfuusiona.

Lääkevalmisteen maksimiannos (90 mg) sisältää 0,65 mmol natriumia. Tämä on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on valvottu natriumdieetti.

Paminject 3 mg/ml -infuusiokonsentraattia ei saa antaa samanaikaisesti muiden bifosfonaattien kanssa. Pamidronaattidiatrumin ja muiden kalsiumpitoisuutta pienentävien lääkkeiden samanaikaisen käytön seurauksena voi esiintyä merkittävää hypokalsemiaa.

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

### Varotoimet

Seerumin elektrolyyttien, kalsiumin ja fosfaatin pitoisuuksia tulee tarkkailla Paminject 3 mg/ml -hoidon aloittamisen jälkeen. Säännöllisiä hematologisia määrytyksiä suositellaan potilaille, joilla on anemiaa, leukopeniaa tai trombosytopeniaa.

Relatiivisesta hypoparatyreoosista johtuen potilaat, joille on tehty kilpirauhasleikkaus, saattavat olla erityisen alttiita hypokalsemialle.

Vaikka pamidronaatti erittyy munuaisteitse muuttumattomana, lääkettä on käytetty ilman haittavaikutusten merkittävää lisääntymistä potilailla, joilla plasman kreatiniinipitoisuudet ovat olleet huomattavasti kohonneet (mukaan lukien potilaat, jotka saavat munuaiskorvaushoitona sekä hemodialyysia että peritoneaalidialyysia). Kokemusta pamidronaattidiatrumin käytöstä on kuitenkin niukasti vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (seerumin kreatiniini kasvaimesta johtuvaa hyperkalsemiaa sairastavilla potilailla >440 mikromol/litra tai 5 mg/dl ja multippeliä myeloomaa sairastavilla potilailla 180 mikromol/litra tai 2 mg/dl). Jos näissä tapauksissa kliinisen harkinnan perusteella katsotaan, että mahdollinen hyöty on suurempi kuin riski, Paminject 3 mg/ml -valmistetta tulee antaa varovasti ja munuaisten toimintaa on seurattava huolella.

Nestetasapainoa (virtsaneritystä päivittäin mitaten) on myös seurattava huolellisesti.

Pamidronaattidiatrumin käytöstä hemodialyysihoitoa saavilla potilailla on erittäin vähän kokemusta.

Pamidronaattidiatrumin käytöstä potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole julkaistu kliinisiä tietoja. Siksi pamidronaattidiatrumin käytöstä näillä potilailla ei voida antaa suosituksia.

Potilaiden peruslaboratorioarvoja (seerumin kreatiniini ja veren ureatyppi) ja kliinisiä munuaistoiminnan parametrejä tulee seurata säännöllisin väliajoin, etenkin jos potilas saa pitkäaikaishoidossa useita pamidronaattidiatrumininfuusioita, sekä jos perussairautena on munuaissairaus tai munuaisten vajaatoiminta-alttiut (esim. multippeliä myeloomaa ja/tai

kasvaimesta johtuvaa hyperkalsemiaa sairastavat potilaat). Jos pamidronaattihoidon aikana havaitaan munuaistoiminnan heikkenemistä, infuusio tulee lopettaa. Multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla on pamidronaattidinatriumin pitkäaikaiskäytön yhteydessä raportoitu munuaisten toiminnan heikkenemistä (mukaan lukien munuaisten vajaatoimintaa). Perussairauden etenemisestä ja/tai samanaikaisten komplikaatioiden esiintymisestä johtuen ei syysuhdetta pamidronaattiin ole kuitenkaan osoitettu.

Kasvaimesta johtuvan hyperkalsemian hoidon alussa on erityisen tärkeää huolehtia laskimonsisäisestä nesteytyksestä virtsanerityksen palauttamiseksi. Riittävästä nesteytyksestä tulee huolehtia koko hoidon ajan, mutta potilaan liiallista nesteyttämistä tulee välttää. Ylimääräinen keittosuolakuormitus saattaa edistää sydämen vajaatoiminnan (vasemman kammion vajaatoiminnan tai kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan) kehittymistä sydäntautipotilailla, erityisesti vanhuksilla. Kuume (influenssan kaltaiset oireet) saattaa myös osaltaan vaikuttaa tämän vajaatoiminnan kehittymiseen.

Pamidronaattidinatriumin käytön pitkäaikaista turvallisuutta ja tehokkuutta lapsilla ja alle 18-vuotiaalla nuorilla ei ole selvitetty.

### Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroosia on raportoitu syöpäpotilailla, jotka saaneet pamidronaattia sisältävää hoitoa. Leukaluun osteonekroosilla on useita hyvin dokumentoituja riskitekijöitä kuten syöpä, samanaikaiset hoidot (esim. kemoterapia, sädehoito, kortikosteroidit) ja samanaikaiset muut sairaudet (esim. anemia, koagulopatiat, infektio, jokin suusairaus).

Useimmat raportoیدut tapaukset ovat liittyneet hammashoittoon, esim. hampaanpoistoon. Monet näistä potilaista ovat myös saaneet samaan aikaan kemoterapiaa tai kortikosteroideja, ja heillä on ollut merkkejä paikallisesta infektiosta, kuten osteomyeliitistä.

Ennen Paminject-hoidon aloittamista on syytä harkita hammastarkastusta, jossa otetaan huomioon em. tekijät.

Hoidon aikana näiden potilaiden on vältettävä invasiivisia hammashoitotoimenpiteitä, jos mahdollista. Hammaskirurgia voi pahentaa leukaluun osteonekroosiin Paminject-hoidon aikana sairastuneen potilaan tilaa. Sellaisten potilaiden osalta, jotka tarvitsevat hammashoitoa, ei ole tutkimustietoja siitä, vähentääkö Paminject-hoidon lopettaminen leukaluun osteonekroosin riskiä. Hoitavan lääkärin on arvioitava, miten kutakin potilasta on hoidettava, ottaen huomioon yksilölliset edut ja riskit.

### Epätyypilliset reisiluun murtumat

Epätyypillisiä subtrokanteerisia 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 traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisuurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluun 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 keskeyttämispäätöksen 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.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Pamidronaattidinatriumia on käytetty samanaikaisesti muiden yleisesti syövän hoitoon käytettyjen lääkkeiden kanssa ilman merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Paminject 3 mg/ml -valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti muiden bifosfonaattien kanssa (ks. myös 4.4).

Jos valmistetta annetaan samanaikaisesti muiden bifosfonaattien, muiden hyperkalsemialääkkeiden tai kalsitoniinin kanssa, seurauksena voi olla hypokalsemia kliinisine oireineen (parestesia, tetania, hypotensio).

Pamidronaattidinatriumia on käytetty hyvin tuloksin vaikeaa hyperkalsemiaa sairastavilla potilailla samanaikaisesti sekä kalsitoniinin että mitramysiinin kanssa kalsiumpitoisuuden pienentämisen nopeuttamiseksi ja tehostamiseksi.

Pamidronaattidinatriumia on käytettävä varoen muiden potentiaalisesti nefrotoksisten lääkevalmisteiden kanssa.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

##### Käyttö raskauden aikana:

Pamidronaattidinatriumin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi kliinistä kokemusta. Eläintutkimuksissa on todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollisia riskejä ihmiselle ei tunneta. Pamidronaatti voi aiheuttaa riskin sikiölle tai vastasyntyneelle lapselle, koska se vaikuttaa farmakologisesti kalsiumin homeostaasiin. Siksi sitä ei saa antaa raskaana oleville naisille missään vaiheessa paitsi hengenvaarallisen hyperkalsemian ilmetessä.

##### Käyttö imetyksen aikana:

Ei tiedetä, kulkeutuuko Paminject 3 mg/ml äidinmaitoon. Eläintutkimuksissa on todettu pamidronaattidinatriumin kulkeutuvan äidinmaitoon ja mahdollisesti aiheuttavan riskin imetettävälle lapselle.

Siksi pamidronaattidinatriumia saavien äitien ei tule imettää (ks. myös 4.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Pamidronaattidinatrium vaikuttaa vain vähän tai kohtalaisesti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita tulee varoittaa, että pamidronaattidinatriuminfuusio voi joissakin harvoissa tapauksissa aiheuttaa uneliaisuutta ja/tai huimausta, jolloin ei pidä ajaa autoa, käyttää mahdollisesti vaarallisia koneita tai tehdä muita toimenpiteitä, jotka voivat olla vaarallisia, jos tarkkaavaisuus heikentyy.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Pamidronaattidinatriumin haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Yleisimpiä (>1/10) haittavaikutuksia ovat influenssan kaltaiset oireet ja lievä kuume. Tätä lievää kuumetta (ruumiinlämpö nousee 1-2 °C) ilmenee tavallisesti ensimmäisten 48 tunnin kuluessa

ensimmäisestä annoksesta annoksen suuruudesta riippuvana, itsestään häviävänä oireena, usein ilman muita samanaikaisia oireita, eikä se yleensä kestä yli 24 tuntia.

Akutteja “influenssan kaltaisia” oireita ilmenee yleensä ainoastaan ensimmäisen pamidronaatti-infuusion jälkeen. Infuusiokohdassa saattaa esiintyä yleisesti ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ) paikallista pehmytkudostulehdusta, etenkin suurinta annosta käytettäessä.

Lähinnä leukaluussa ilmenevää osteonekroosia on raportoitu vain harvoissa tapauksissa (ks. 4.4.).

Oireileva hypokalsemia on hyvin harvinaista ( $<1/10,000$ ).

Esiintyvyyssarvio:

Hyvin yleinen ( $>1/10$ ),

Yleinen ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ),

Melko harvinainen ( $>1/1,000$ ,  $<1/100$ ),

Harvinainen ( $>1/10,000$ ,  $<1/1,000$ ),

Hyvin harvinainen ( $<1/10,000$ ), mukaan lukien yksittäistapaukset

Veri ja imukudos	Yleinen ( $>1/100$ , $<1/10$ ) Lymfopenia Melko harvinainen ( $>1/1,000$ , $<1/100$ ) Anemia, leukopenia Hyvin harvinainen ( $<1/10,000$ ), mukaan lukien erillisraportit Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen ( $>1/1,000$ , $<1/100$ ) Yliherkkyys mukaan lukien anafylaktiset reaktiot, bronkospasmi, hengenahdistus, angioedeema Hyvin harvinainen ( $<1/10,000$ ), mukaan lukien erillisraportit Anafylaktinen sokki, herpes simplexin ja herpes zosterin reaktivoituminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen ( $>1/10$ ) Hypokalsemia, hypofosfatemia Yleinen ( $>1/100$ , $<1/10$ ) Hypomagnesemia Melko harvinainen ( $>1/1,000$ , $<1/100$ ) Hyperkalemia, hypokalemia, hypernatremia Hyvin harvinainen ( $<1/10,000$ ), mukaan lukien erillisraportit Hypernatremia sekavuuteen liittyen
Hermosto	Yleinen ( $>1/100$ , $<1/10$ ) Päänsärky Melko harvinainen ( $>1/1,000$ , $<1/100$ ) Kiihtymys, sekavuus, heitehuimaus, unettomuus, uneliaisuus, letargia

	Hyvin harvinainen (<1/10,000), mukaan lukien erillisraportit Kouristukset, näköharhat, oireileva hypokalsemia (parestesia, tetania, lihaskouristukset)
Silmät	Melko harvinainen (>1/1,000, <1/100) Uveiitti (iriitti, iridosykliitti), skleriitti, episkleriitti, konjunktiviitti, Hyvin harvinainen (<1/10,000), mukaan lukien erillisraportit Ksantopsia, silmäkuopan tulehdus
Sydän ja verisuonisto	Melko harvinainen (>1/1,000, <1/100) Hypertensio Hyvin harvinainen (<1/10,000), mukaan lukien erillisraportit Hypotensio, sydäntaudin paheneminen (vasemman kammion vajaatoiminta / kongestiivinen sydämen vajaatoiminta), johon liittyy hengenahdistusta, keuhkoedeemaa liiallisen nestekuormituksen takia
Ruuansulatuselimistö	Yleinen (>1/100, <1/10) Pahoinvointi, oksentelu Melko harvinainen (>1/1,000, <1/100) Vatsakipu, ruokahaluttomuus, ripuli, ummetus, ruuansulatusvaivat Hyvin harvinainen (<1/10,000), mukaan lukien erillisraportit Gastriitti
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen (>1/1,000, <1/100) Ihottuma, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen (>1/100, <1/10) Ohimenevä luusärky, nivelsärky, lihassärky Melko harvinainen (>1/1,000, <1/100) Lihaskouristukset Harvinainen (>1/10,000, <1/1,000) Lähinnä leukaluussa ilmenevä osteonekroosi  Markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu seuraavia reaktioita (joiden yleisyys on harvinainen): Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus).
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen (>1/10,000, <1/1,000) Fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi mukaan lukien kollapsivariantti, nefroottinen oireyhtymä, munuaistubulusten häiriö, glomerulonefropatia, tubulointerstitiaalinen nefriitti Hyvin harvinainen (<1/10,000), mukaan lukien erillisraportit

	Munuaisten toiminta heikentynyt potilailla, joilla on multipple myelooma, hematuria, akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminta heikentynyt potilailla, joilla on aikaisemmin ilmennyt munuaissairaus.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen (>1/10) Kuume ja flunssankaltaiset oireet, joihin joskus liittyy huonovointisuutta, väsymystä ja kuumotusta Yleinen (>1/100, <1/10) Infuusiokohdan reaktiot, kuten kipua, ihottuma, turvotus, kovettuminen, flebiitti, tromboflebiitti sekä ruumiin yleinen kivuliaisuus
Tutkimukset	Hyvin harvinainen (<1/10,000), mukaan lukien erillisraportit Maksan toimintakokeet epänormaalit, veren kreatiniinipitoisuuden nousu, veren ureapitoisuuden nousu

Monet yllämainituista haittavaikutuksista ovat voineet liittyä perussairauteen.

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

#### 4.9 Yliannostus

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

Pamidronaattidiatrumin yliannostuksesta ei ole tietoja.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luun rakenteeseen ja mineralisaatioon vaikuttavat lääkkeet, bifosfonaatit  
ATC: M05BA03

Paminject 3 mg/ml -valmisteen vaikuttavan 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 lääkkeen sitoutumisesta luun mineraaleihin.

Pamidronaatti estää osteoklastien esiasteiden pääsyn luuhun ja sitä seuraavan muuttumisen kypsiksi absorboiviksi osteoklasteiksi. Luuhun sitoutuneen bifosfonaatin 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 sitä annetaan ennen kasvainsolujen inokulaatiota tai transplantaatiota tai samanaikaisesti sen kanssa. Biokemiallisille muutoksille, jotka kuvastavat kasvaimesta johtuvaa pamidronaattidiniumin hyperkalsemiaan kohdistuvaa estävää vaikutusta, on ominaista seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuuden ja toissijaisesti kalsiumin, fosfaatin ja hydroksiproliniin virtsaanerittymisen lasku.

90 mg:n annoksella saadaan normokalsemia palautumaan yli 90 %:lla potilaista.

Plasman kalsiumpitoisuuden palautuminen voi myös normalisoida plasman lisäkilpirauhashormonin pitoisuuden riittävästi nesteytetyillä potilailla.

Lisäkilpirauhashormonin kaltaisen peptidin (PTHrP) pitoisuudet seerumissa ovat kääntäen verrannollisia paminodraattivasteeseen nähden. Tubuluksissa tapahtuvaa kalsiumin reabsorptiota tai PTHrP:n eritystä estävät lääkkeet voivat auttaa potilaita, jotka eivät reagoi pamidronaattiin.

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

Systeemisen antineoplastisen hoidon lisänä käytetty pamidronaatti vähentää ei-nikamallisen murtuman luurankoon liittyviä komplikaatioita, luukomplikaatioihin tarvittavan radioterapian ja/tai leikkaushoidon määrää sekä pidentää aikaa ensimmäiseen luurankohäiriöön.

Pamidronaatti saattaa myös vähentää luukipua noin 50 %:lla naisista, joilla on pitkälle edennyt rintasyöpä ja kliinisesti selviä luumetastaseja. Jos naispotilaan luukartoituksen tulos on epänormaali mutta natiiviröntgenkuvat normaalit, kivun on oltava hoidon ensisijainen peruste.

Pamidronaatin on osoitettu vähentävän kipua, vähentävän patologisten luunmurtumien määrää ja sädehoidon tarvetta, korjaavan hyperkalsemiaa ja parantavan pitkälle edennyttä multippelia myeloomaa sairastavien elämänlaatua.

Bifosfonaatteja koskevassa meta-analyysissä, joka käsitti yli 1100 multippeliä myeloomaa sairastavaa potilasta, todettiin yhden nikamamurtuman estämiseen tarvittavan NNT (number of patients needed to treat) -potilasmäärän arvoksi 10 ja yhden potilaan kivuttomuuteen tarvittavan NNT:n arvoksi 11, ja parhaat tulokset oli saavutettu pamidronaattilla ja klodronaattilla.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Yleistä:

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

#### Imeytyminen:

Pamidronaattidinatrium annetaan laskimoinfuusiona. Imeytyminen on yleensä tapahtunut infuusion päättyessä.

#### Jakautuminen:

Plasman pamidronaattipitoisuus suurenee nopeasti infuusion alussa ja pienenee nopeasti infuusion loputtua. Näennäinen puoliintumisaika plasmassa on noin 0,8 tuntia. Näennäiset vakaan tilan pitoisuudet saadaan siten yli 2-3 tuntia kestäväillä infuusiolla. Pamidronaatin huippupitoisuus plasmassa on noin 10 nmol/ml, ja se saavutetaan yli tunnin kestäväällä 60 mg:n laskimoinfuusiolla.

Eläinten ja ihmisen elimistöön jää eri pamidronaattidinatriummannoksista (30-90 mg) samanlainen prosenttiosuus (noin 50 %) infuusioajasta riippumatta (4 tai 24 h). 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 % laskimoinfuusion annoksesta erittyy muuttumattomana pamidronaattina virtsaan 72 tunnin kuluessa. Kokeellisissa tutkimuksissa on havaittu, että loppuosa annoksesta pysyy elimistössä ainakin tutkimuksen ajan. Pamidronaatin eliminaatiossa virtsaan on havaittavissa kaksi vaihetta näennäisten puoliintumisaikojen ollessa 1,6 ja 27 tuntia. Plasman kokonaispuhdistuman on raportoitu olleen 88-254 ml/min ja munuaisten 38-60 ml/min. Näennäinen plasmapuhdistuma on noin 180 ml/min. Näennäinen munuaispuhdistuma on noin 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 pamidronaattidinatriumin farmakokinetiikkaan, vaikkakin, koska vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidosta ei ole saatavana kliinisiä tutkimustuloksia, erityisiä suosituksia ei voida antaa tämän potilasryhmän osalta. Paminject 3 mg/ml –valmisteella lääkeaine yhteisvaikutusten mahdollisuus metaboliatasolla ja proteiiniin sitoutumisen kautta on pieni (ks. 5.2).

Syöpäpotilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa ei todettu eroja plasman pamidronaatin AUC-arvoissa munuaistoiminnaltaan normaalien ja lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien välillä. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) pamidronaatin AUC-arvo oli noin 3 kertaa suurempi kuin munuaistoiminnaltaan normaaleilla (kreatiniinipuhdistuma >90 ml/min).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Pamidronaatin toksisuudelle on ominaista suora (sytotoksinen) vaikutus elimiin, jotka saavat runsaasti verta, varsinkin munuaisiin laskimonsisäisen annon jälkeen. Valmiste ei ole mutageeninen eikä sillä ole karsinogeenista potentiaalia.

Rotilla ja kaneilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että pamidronaattidiatrum on toksinen emoille ja alkioille/sikiöille, kun annokset ovat 0,6 – 8,3-kertaisia verrattuna suurimpiin suositeltuihin ihmisen kerta-annoksiin (iv). Vaikutuksiin kuuluu pitkittynyt ja vaikea synnytys sekä sikiön pitkien luiden lyheneminen. Eläinkokeiden tulokset osoittavat, että bifosfonaattien kulkeutuminen sikiön luustoon on suurempaa kuin emon luustoon.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseksi)  
Suolahappo (pH:n säätämiseksi)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muihin kuin kohdassa 6.6 mainittuihin tuotteisiin.

Pamidronaattidiatrumliuokset eivät liukene lipofiilisiin ravinneliuoksiin, esim. soijaöljyyn.

### **6.3 Kestoaika**

Avaamaton pullo: 3 vuotta

Valmisteen on laimentamisen jälkeen osoitettu olevan fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiili 96 tuntia 5 % glukoosiliuoksessa tai 0.9% natriumkloridiliuoksessa 25°C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste 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 laimennusta ole tehty kontrolloidussa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Ei erityisiä säilytysohjeita

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Väritön lasipullo (Ph. Eur., Type I) 5 ml/10 ml/20 ml/30 ml, jossa bromobutylikumitulppa (Ph. Eur., Type I)

Pakkauskoot:

5 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten 1, 4 ja 10 pullon pakkauksessa  
10 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten 1, 4 ja 10 pullon pakkauksessa  
20 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten 1, 4 ja 10 pullon pakkauksessa  
30 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten 1, 4 ja 10 pullon pakkauksessa

Kaikkia pakkauskoja ei ole välttämättä myynnissä.

### **6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet**

Laimennettava 5 % glukoosiliuoksella tai 0.9 % natriumkloridiliuoksella ennen käyttöä.  
Pamidronaattidinaatriumin pitoisuus infuusionesteessä ei saa olla yli 90 mg/250 ml.

Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on hiukkasia.

Käyttämättä jäänyt osuus on hävitettävä.

Paminject 3 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten on kertakäyttöinen.

Liuosta varten laimennettua infuusiokonsentraattia on tarkasteltava silmämäärin, ja on käytettävä vain kirkkaita liuoksia, joissa ei näy juuri ollenkaan hiukkasia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastr. 2-18  
D-61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

18178

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

04.09.2003

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.8.2011