

## 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 pamidronaattidiatrumia vastaten 2,527 mg pamidronihappoa.

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

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

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

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

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
- Multippeli myelooma vaihe III

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Kasvaimesta johtuva hyperkalsemia*

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

Hoitojakson aikana käytettävän pamidronaattidiatrumin 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		Pamidronaattidatriumin suositeltava kokonaisannos	Infuusio-konsentraatti liuosta varten	Infusion 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

Pamidronaattidatriumin kokonaisannos voidaan antaa joko kertainfuusiona tai useampana infuusiona 2 – 4 peräkkäisen päivän aikana. Maksimiannos hoitojaksoa 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 pamidronaattidatriuminfuusiosta 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 pamidronaattidatriumin teho voi heikentyä hoitokertojen määrän lisääntyessä.

#### *Osteolyttiset leesiot multippeli myeloomassa*

Suosittelava annos on 90 mg joka 4. viikko.

#### *Osteolyttiset leesiot rintasyövän luumetastaaseissa*

Suosittelava 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)	Infusionopeus (mg/h)
Luumetastaasi	90 mg/2h joka 4. viikko	90/ 250	45
Multippeli myelooma	90 mg/4h 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 pamidronaattidatriumannosta. Potilailla, jotka saavat pamidronaattidatriumia luumetastaasien tai multippelin myelooman hoitoon ja joiden munuaistoiminnoissa havaitaan heikkenemistä, tulisi pidättäytyä pamidronaattidatriumhoidosta 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 tulee aina laimentaa ennen käyttöä infuusioliuksella (0,9 % natriumkloridiliuos tai 5 % glukoosiliuos), 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 infuusioliuksen pamidronaattidiniumpitoisuus yli 90 mg/250 ml. 90 mg:n annos tulee yleensä antaa 2 tunnin infuusiona 250 ml:n infuusioliuksessa. Multipplelia 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 pakkausseoste 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 kehittymiselle.

---

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 määrytyksiä suositellaan potilaille, joilla on anemia, leukopenia tai trombosytopenia.

Pamidronaattinatriumin 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 multippleliä myeloomaa sairastavilla potilailla.

Pamifos 3 mg/ml erittyy muuttumattomana pääasiallisesti munuaisten kautta (ks. kohta 5.2), joten munuaisiin kohdistuvien hättävien vaikutusten 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 -infuusioita 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. multippleliä myeloomaa ja/tai kasvaimesta johtuvaa hyperkalsemiaa sairastavat potilaat).

Potilailla, jotka saavat Pamifos 3 mg/ml -valmistet luumetastaasien tai multipplelin 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.

#### 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 lyttisiä luumetastaaseja tai multippleliä 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, infektio), tupakointi
- samanaikaiset hoidot: kemoterapia, angiogeneesin estäjät (katso kohta 4.5), pään ja kaulan alueen sädehoito, kortikosteroidit
- aiemmat hammassairaudet, huono suuhygienia, periodontaalissairaudet, 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 infektio tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos bisfosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

### Epätypilliset reisiluun murtumat

Epätypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa 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 bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätypillistä 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.

#### 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 injektiopullo 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 multippelia 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.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten 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. Lääkettä ei siten saa antaa raskauden missään vaiheessa, paitsi jos muuta keinoa henkeä uhkaavan hyperkalsemian hoitoon ei ole.

#### 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 koneiden käyttökykyyn**

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.

Akutteja ”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 syöpäpotilailla, 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 tsoledronihapon (4 mg) ja pamidronaatin (90 mg) vaikutuksia eteisvärinän esiintyvyyteen. Eteisvärinää 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 eteisvärinähaittatapahtumia useammin kuin lumelääkettä saaneilla (1,3% vs. 0,6 %). Tsoledronihappo- 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):

Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset 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**

<b>Infektiöt</b>	
Hyvin harvinainen:	Herpes simplex- ja herpes zoster -virusten uudelleen aktivoituminen
<b>Veri ja imukudos</b>	
Yleinen:	Anemia, trombosytopenia, lymfosytopenia
Hyvin harvinainen:	Leukopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Melko harvinainen:	Allergiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktoidiset reaktiot, bronkospasmi/dyspnea, Quincken (angioneuroottinen) edeema
Hyvin harvinainen:	Anafylaktinen sokki
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>	
Hyvin yleinen:	Hypokalsemia, hypofosfatemia
Yleinen:	Hypokalemia, hypomagnesemia
Hyvin harvinainen:	Hyperkalemia, hypernatremia
<b>Hermosto</b>	
Yleinen:	Oireinen hypokalsemia (parestesia, tetania), päänsärky, unettomuus, uneliaisuus
Melko harvinainen:	Kouristuskohtaukset, agitaatio, huimaus, letargia
Hyvin harvinainen:	Sekavuus, visuaaliset hallusinaatiot
<b>Silmät</b>	
Yleinen:	Konjunktiviitti
Melko harvinainen:	Uveiitti (iriitti, iridosykliitti)
Hyvin harvinainen:	Skleriitti, episkleriitti, ksantopsia
Tuntematon:	Orbitaalinen tulehdus
<b>Sydän</b>	
Hyvin harvinainen:	Vasemman sydänkammion vajaatoiminta (dyspnea, keuhkoedeema), kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (edeema) nesteen kertymisen vuoksi
Tuntematon:	Eteisvärinä
<b>Verisuonisto</b>	
Yleinen:	Hypertensio
Melko harvinainen:	Hypotensio
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Hyvin harvinainen:	Akuutti hengitysvaikeus oireyhtymä, interstitiaalinen keuhkosairaus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleinen:	Pahoinvointi, oksennus, anoreksia, vatsakipu, ripuli, ummetus, gastriitti
Melko harvinainen:	Dyspepsia
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Yleinen:	Ihottuma
Melko harvinainen:	Kutina
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Yleinen:	Ohimenevä luukipu, artralgia, myalgia
Melko harvinainen:	Lihaskouristukset
Harvinainen:	Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafysealiset reisiluun murtumat
Hyvin harvinainen:	Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus)
Tuntematon:	Leukaluun osteonekroosi



<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
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
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
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
<b>Tutkimukset</b>	
Yleinen:	Veren kreatiniinipitoisuuden kohoaminen
Melko harvinainen:	Poikkeavat maksa-arvot, veren ureapitoisuuden kohoaminen

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 pamidronaattinatrium 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 luumun 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 pamidronaattidinatriumin kasvaimesta johtuvaa hyperkalsemiaa estävää vaikutusta, on ominaista seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuuden ja toissijaisesti kalsiumin, fosfaatin ja hydroksiprolin virtsaanerittymisen 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 pamidronaattidinatrium parantaa glomerulussuodatusnopeutta ja pienentää kohonneita seerumin kreatiniinipitoisuuksia 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 multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden elämänlaatua.

Bisfosfonaattien meta-analyysi > 1100 multippelia 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 pamidronaatilla ja klodronaatilla.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Pamidronaatilla 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, 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 pamidronaattidinatriumannosten 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 verenkierron suhteellisen pieni (alle 50 %) ja se suurenee, kun kalsiumpitoisuudet suurenevät 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 eliminaatiossa 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 pamidronaattidinatriumin 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 pamidronaattidinatriumia annettiin oraalisesti  $\geq 60$  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 pamidronaattidinatriumia laskimoon, ei saatu yksiselitteisiä todisteita teratogeenisuudesta, vaikka suuret annokset (12 – 15 mg/kg/vrk) olivat emolle toksisia ja aiheuttivat sikiönkehityksen häiriötä (sikiön turvotusta ja luiden lyhyttä), ja  $\geq 6$  mg/kg annokset vähensivät luutumista. Pienemmät laskimonsisäiset pamidronaattidinatriumannokset (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 resorption määrä ja vähentynyt luutuminen. 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:

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

Pamidronaattidinatriumilla 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.

Pamidronaattidinatriumliuokset eivät liukene lipolyttisiin ravintoliuoksiin, esim. soijapapuoöljyyn.

### **6.3 Kestoaika**

Avaamaton injektiopullo: 4 vuotta

Kestoaika laimennuksen jälkeen 5 % glukoosiliuoksessa tai 0,9 % natriumkloridiliuoksessa: fysikaalisen ja kemiallisen stabiiliteetin on osoitettu olevan 96 tuntia 25 °C asteessa.

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 asteessa, 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 pakkauskoot**

Väritön 5 ml/10 ml/20 ml/30 ml lasinen injektiopullo (Ph. Eur., tyyppi 1) ja bromobutyylikumitulpat (Ph. Eur., tyyppi 1).

Pakkauskoot:

1, 4 tai 10 injektiopulloa sisältäen 5 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Saatavilla myös monipakkauksissa sisältäen 4 pakkausta, joista kukin sisältää 1 injektiopullon.

1, 4 tai 10 injektiopulloa sisältäen 10 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Saatavilla myös monipakkauksissa sisältäen 4 pakkausta, joista kukin sisältää 1 injektiopullon.

1, 4 tai 10 injektiopulloa sisältäen 20 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Saatavilla myös monipakkauksissa sisältäen 4 pakkausta, joista kukin sisältää 1 injektiopullon.

1, 4 tai 10 injektiopulloa sisältäen 30 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Saatavilla myös monipakkauksissa sisältäen 4 pakkausta, joista kukin sisältää 1 injektiopullon.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Laimennettava 5 % glukoosiliuoksella tai 0,9 % natriumkloridiliuoksella ennen käyttöä. Pamidronaattidinatriumin 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**

17565

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25 elokuu 2003  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09 maaliskuu 2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01.06.2020

---