

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 pamidronaattidiniumia vastaten 2,527 mg pamidronihappoa.

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

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

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

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

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 pamidronaattidiniumin annon aikana (ks. kohta 4.4).

Hoitojakson aikana käytettävän pamidronaattidiniumin 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		Pamidronaattidiatrumin suositeltava kokonaisannos	Infuusio-konsentraatti liuosta varten	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

Pamidronaattidiatrumin 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 pamidronaattidiatrumininfuusiosta 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 pamidronaattidiatrumin 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 pamidronaattidiatruminannosta. Potilailla, jotka saavat pamidronaattidiatrumia luumetastaasien tai multippelin myelooman hoitoon ja joiden munuaistoiminnoissa havaitaan heikkenemistä, tulisi pidättäytyä pamidronaattidiatrumihoidosta 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. Pamidronaattidinaatriumia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Tämän vuoksi ei voida antaa erityistä suositusta pamidronaattidinaatriumin käytölle tällaisille potilaille (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Pamidronaattidinaatriumin 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 % glukosiliuos), 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 pamidronaattidinaatriumpitoisuus yli 90 mg/250 ml. 90 mg:n annos tulee yleensä antaa 2 tunnin infuusiona 250 ml:n infuusioliuksessa. Multippelia myeloomaa tai kasvaimesta johtuvaa hyperkalsemiam 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.

Pamidronaattidinaatriumia 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 varmistutaan 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.

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 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 lyyttisiä luumetastaaseja tai multippeliä 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 hoitjakson 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, periodontalisairaudet, 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. Näitä 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.

Epättyypilliset reisiluun murtumat

Epättyypillisiä 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 rasisurmutumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoidon saavalla potilaalla todetaan reisuun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisuun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämissäätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon.

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivusta, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisuun 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 pamidronaattidinaatrium) 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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pamidronaattidinaatriumia 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).

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

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

Munuaisten toiminnan häiriintymisen vaara saattaa kasvaa multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, kun pamidronaattidinaatriumia 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 rintaruokittuna imeväisellä ei ole todennäköistä. Johtuen kuitenkin erittäin rajoitetusta kokemuksesta ja pamidronaatin mahdollisesta merkittävästä vaikutuksesta luun mineralisoitumiseen ei rintaruokintaa 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.

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 syöpäpotilailta, 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 eteisvärinähaittapahtumia 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):

Epätavalliset 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 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 ravitseemus	
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:	Uveiitti (iriitti, iridosykliitti)
Hyvin harvinainen:	Skleriitti, episkleriitti, ksantopsia
Tuntematon:	Orbitaalinen tulehdus
Sydän	
Hyvin harvinainen:	Vasemman sydänkammion vajaatoiminta (dyspnea, keuhkoedeema), kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (edeema) nesteiden 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
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, nefrootinen syndrooma
Hyvin harvinainen:	Munuaissairauden paheneminen potilailla, joilla on jo munuaissairaus, hematuria, munuaistubulusten häiriö, tubulointerstiaaalinen nefriitti, glomerulonefropatia
Yleisoireet 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 kreatiinipitoisuuden 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-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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 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 seerumpitoisuudet 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 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 primäärinenä suunnan antajana hoidolle.

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

Bisfosfonaattien meta-analyysi > 1100 multipelaa 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

Pamidronaattidinaatrium 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 pamidronaattidinaatriummannosten 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 patologisesti.

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 pamidronaattidinaatriumin 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 pamidronaattidinaatriumia 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 pamidronaattidinaatriumia 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 pamidronaattidinaatriumannokset (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:

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

Pamidronaattinatriumilla 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.

Pamidronaattinatriumliuokset eivät liukene lipolyttisiin ravintoliuoksiin, esim. soijapapuöljyyn.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo: 4 vuotta

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

Mikrobiologisesti 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 pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja käytölle

Laimennettava 5 % glukoosiliuoksella tai 0,9 % 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

17565

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25 elokuu 2003

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09 maaliskuu 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.01.2017