

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 pamidronaattidinatriumia vastaten 2,527 mg pamidronihappoa.

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

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas ja väritön liuos, ei näkyviä hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tilat, joihin liittyy kiihtynyt osteoklastien toiminta:

- Kasvaimesta johtuva hyperkalsemia
- Osteolyysiset leesiot potilailla, joilla on rintasyövän luumetastaaseja
- Multippeli myelooma vaihe III

4.2 Annostus ja antotapa

Pamifos 3 mg/ml -valmiste on infuusiokonsentraatti liuosta varten, ja se tulee aina laimentaa ennen käyttöä infuusioliuoksella (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 infuusioliuoksen pamidronaattidinatriumpitoisuus yli 90 mg/250 ml. 90 mg:n annos tulee yleensä antaa 2 tunnin infuusiona 250 ml:n infuusioliuoksessa. Multippelia myeloomaa tai kasvaimesta johtuvaa hyperkalsemiaa sairastaville potilaille suositellaan, että infuusionopeus ei ylitä 90 mg/500 ml 4 tunnin aikana. Infuusiokohdassa paikallisesti esiintyvien reaktioiden riskin minimoimiseksi tulee kanyyli pistää huolellisesti suhteellisen suureen laskimoon.

Pamidronaattidinaatriumia tulee antaa lääkärin valvonnassa ja edellytykset kliinisten ja kemiallisten vaikutusten seuraamiseen tulee olla olemassa.

Lapset ja nuoret (< 18-vuotta):

Pamidronaattidinaatriumin käytöstä lapsilla ja nuorilla (< 18-vuotta) ei ole riittävästi kliinistä kokemusta (ks. kohta 4.4).

Käytä ainoastaan juuri valmistettuja ja kirkkaita laimennettuja liuoksia!

Kasvaimesta johtuva hyperkalsemia:

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

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

Plasman kalsiumpitoisuuden lähtötaso		Dinatrium-pamidronaatin 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

Pamidronaattidinaatriumin 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 pamidronaattidinaatrium-infusiosta 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 pamidronaattidinaatriumin teho voi heikentyä hoitokertojen määrän lisääntyessä.

Osteolyttiset leesiot multipplei 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 suoritusosan huomattavasta laskusta on todisteita.

Indikaatio	Hoito-ohjelma	Infusioliuos (mg/ml)	Infusionopeus (mg/h)
Luumetastaasi	90 mg/2h joka 4. viikko	90/ 250	45
Multipplei 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).

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

Muiden laskimonsisäisten bisfosfonaattien tapaan munuaistoiminnan tarkkailu on suositeltavaa, esimerkiksi mittaamalla seerumin kreatiniinipitoisuus ennen jokaista pamidronaattidinatriumannosta. Potilailla, jotka saavat pamidronaattidinatriumia luumetastaasien hoitoon ja joiden munuaistoiminnoissa havaitaan heikkenemistä, tulisi pidättäytyä pamidronaattidinatriumhoidosta kunnes munuaistoiminnat ovat palautuneet 10 prosentin alueelle perusarvosta.

Maksan vajaatoiminta:

Pamidronaattidinatriumin käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole olemassa julkaistua tietoa. Tämän vuoksi ei voida antaa erityistä suositusta pamidronaattidinatriumin käytölle tällaisilla potilailla (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Tiedossa oleva tai epäilty yliherkkyys pamidronaattidinatriumille tai muille bisfosfonaateille tai jollekin muulle valmistusaineelle.

Imettäminen on kontraindisoitu (ks. myös kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Pamifos 3 mg/ml on infuusiokonsentraatti liuosta varten, minkä vuoksi se on aina laimennettava ja annettava hitaana infuusiona laskimoon (ks. kohta 4.2).

Pamifos 3 mg/ml on aina annettava ainoastaan laskimonsisäisenä infuusiona.

Lääkevalmiste sisältää 0,65 mmol natriumia maksimiannosta kohti (90 mg). Tämä on huomioitava potilailla, jotka ovat valvotulla natriumdieetillä.

Pamifos 3 mg/ml –valmistetta ei saa antaa muiden bisfosfonaattien kanssa. Pamidronaattidinatriumin 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 elektrolyytitasapainon muutoksista ja niiden tehokkaasta hoidosta.

Varotoimet

Seerumin elektrolyyttien, kalsiumin ja fosfaatin pitoisuuksia tulee tarkkailla Pamifos 3 mg/ml -hoidon aloittamisen jälkeen. Säännöllisiä hematologisia määrittämiä suositellaan potilaille, joilla on anemia, leukopenia tai trombosytopenia.

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

Vaikka pamidronaatti erittyy munuaisteitse muuttumattomana, on lääkevalmistetta käytetty ilman haittavaikutusten merkittävää lisääntymistä potilailla, joilla plasman kreatiniinipitoisuudet olivat huomattavasti kohonneet (mukaan lukien potilaat, jotka saavat munuaiskorvaushoitona sekä

hemodialyysiä että peritoneaalidialyysiä). Kokemusta pamidronaatin käytöstä on kuitenkin rajoitetusti vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (seerumin kreatiniini kasvaimesta johtuvaa hyperkalsemiaa sairastavilla potilailla: > 440 mikromol/l tai 5 mg/dl; multippleliä myeloomaa sairastavilla potilailla 180 mikromol/l tai 2 mg/dl). Jos näissä tilanteissa kliinisen harkinnan perusteella katsotaan, että mahdollinen hyöty on suurempi kuin riski, tulee Pamifos 3 mg/ml – valmistetta antaa varovasti ja munuaistoimintaa seurata huolella.

Nestetasapainoa (virtsaneritys, päivittäinen paino) tulee myös seurata huolellisesti. Pamidronaattidinatriumin käytöstä hemodialyysihoitoa saavilla potilailla on erittäin vähän kokemusta. Kliinisen tiedon puuttuessa ei voida antaa tarkkaa suositusta vakavia maksasairauksia sairastavien potilaiden hoidosta.

Potilaiden peruslaboratorioarvoja (seerumin kreatiniini ja veren ureatyyppi) ja kliinisiä munuaistoiminnan parametrejä tulee seurata säännöllisin väliajoin, erityisesti, jos potilas saa pitkäaikaishoidossa useita pamidronaattidinatrium-infuusioita, sekä jos taustalla on munuaissairaus tai munuaisten vajaatoiminta-alttius (esim. multippleliä myeloomaa ja/tai kasvaimesta johtuvaa hyperkalsemiaa sairastavat potilaat). Jos pamidronaattihoidon aikana havaitaan munuaistoiminnan heikkenemistä, tulee infuusio lopettaa. Multippleliä myeloomaa sairastavilla potilailla on pamidronaattidinatriumin pitkäaikaiskäytön yhteydessä raportoitu munuaisten toiminnan heikkenemistä (mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta). Taustalla olevan perussairauden etenemisestä ja/tai samanaikaisten komplikaatioiden esiintymisestä johtuen ei sysuhdetta pamidronaattidinatriumiin ole kuitenkaan osoitettu.

Kasvaimesta johtuvan hyperkalsemian hoidon alussa on erityisen tärkeää huolehtia laskimonsisäisestä nesteytyksestä virtsanerityksen palauttamiseksi. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava hoidon ajan, mutta potilaan liiallista nesteyttämistä tulee välttää.

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

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

Leuan osteonekroosi

Pamidronaatti-hoitoa saavilla, syöpää sairastavilla potilailla on raportoitu leuan osteonekroosia. Leuan osteonekroosin muodostumiseen voivat vaikuttaa useat hyvin dokumentoidut riskitekijät mukaan lukien syöpä ja siihen liittyvät hoitomenetelmät (esim. kemoterapia, sädehoito, kortikoidihoito) sekä komorbidit tilat (esim. anemia, koagulopatia, tulehdukset, ennalta olemassa oleva suusairaus).

Suurin osa raportoiduista tapauksista on liittynyt hampaiden hoitotoimenpiteisiin kuten esimerkiksi hampaan poistoon. Useita näistä potilaista hoidettiin kemoterapialla tai kortikoideilla, ja heissä oli huomattavissa merkkejä paikallisesta tulehduksesta mukaan lukien osteomyeliitti.

Ennen pamidronaatti-hoitoa on harkittava hampaiden tutkimista sekä asianmukaista neuvontaa.

Hoidon aikana näiden potilaiden tulisi mahdollisuuksien mukaan välttää invasiivisia hampaiden hoitotoimenpiteitä. Pamidronaatti-hoidon aikana leuan osteonekroosin saaneilla potilailla hampaisiin kohdistuvat leikkaustoimenpiteet voivat pahentaa tilaa. Hampaiden hoitotoimenpiteitä tarvitsevien potilaiden osalta ei ole tietoa siitä, vähentääkö pamidronaatti-hoidon keskeyttäminen leuan osteonekroosin riskiä. Jokaisen potilaan hoitosuunnitelman tulee perustua hoitavan lääkärin suorittamaan kliiniseen arviointiin niistä riskeistä ja hyödyistä, joita hoito potilaalle aiheuttaa.

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 reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoitoa keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämiss päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon.

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoitoa 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 lääkavalmisteiden kanssa ilman merkittäviä yhteisvaikutuksia.

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

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

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

Syytä varovaisuuteen on annettaessa pamidronaattidinatriumia yhdessä muiden mahdollisesti nefrotoksisten lääketuotteiden kanssa.

4.6 Raskaus ja imetys

Käyttö raskauden aikana:

Pamidronaattidinatriumin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Eläintutkimuksissa ei ole saatu kiistatonta näyttöä teratogeeniselle vaikutukselle. Pamidronaatti voi aiheuttaa riskin sikiölle/vastasyntyneelle lapselle vaikuttamalla farmakologisesti kalsiumhomeostaasiin. 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.

Käyttö imetyksen aikana:

Ei tiedetä erittykö Pamifos 3 mg/ml äidinmaitoon. Eläintutkimukset ovat osoittaneet, että pamidronaattidinatrium erittyy maitoon, eikä imettävään lapseen kohdistuvaa riskiä voida siten sulkea pois. Tämän vuoksi imettäminen on kontraindisoitu pamidronaattidinatriumia saavilla äideillä (ks. myös kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pamidronaattidinatriumilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita tulee varoittaa, että pamidronaattidinatrium-infuusion jälkeen voi harvinaisissa tapauksissa 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 haittatapahtumat ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Yleisimpiä (> 1/10) oireellisia haittatapahtumia ovat influenssan kaltaiset oireet ja lievä kuume. Tämä lievä kuume (ruumiinlämmön nousu 1 – 2 °C) ilmenee yleensä ensimmäisen 48 tunnin aikana ensimmäisen annoksen, annokseen liittyvänä, itserajoittavana reaktiona. Sillä ei yleensä ole muita samanaikaisia oireita, eikä se yleensä kestä yli 24 tuntia.

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

Ensisijaisesti leukaan liittyvästä osteonekroosista on raportoitu harvoin (ks. 4.4. ”Varotoimet”). Oireinen hypokalsemia on hyvin harvinainen (< 1/10 000).

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

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

Epätypilliset subtrokanteeriset ja diafysealiset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus).

Esiintyvyydsarvio:

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 erillisraportit

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

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 yksittäiset raportit Trombosytopenia
Immuuni-järjestelmä	Melko harvinainen (> 1/1 000, < 1/100) Allergiset reaktiot, kuten anafylaktiset reaktiot, bronkospasmi, dyspnea, angioneuroottinen ödeema Hyvin harvinainen (< 1/10 000), mukaan lukien yksittäiset raportit Anafylaktinen sokki, herpes simplex ja herpes zoster –virusten uudelleen aktivoituminen

Aineen-vaihdunta ja ravitseminen	<p>Hyvin yleinen (> 1/10) Hypokalsemia, hypofosfatemia</p> <p>Yleinen (> 1/100, < 1/10) Hypomagnesemia</p> <p>Melko harvinainen (> 1/1 000, < 1/100) Hyperkalemia, hypokalemia, hypernatremia</p> <p>Hyvin harvinainen (< 1/10 000), mukaan lukien yksittäiset raportit Hypernatremia ja sekavuus</p>
Hermosto	<p>Yleinen (> 1/100, < 1/10) Päänsärky</p> <p>Melko harvinainen (> 1/1 000, < 1/100) Agitaatio, sekavuus, huimaus, unettomuus, uneliaisuus, letargia</p> <p>Hyvin harvinainen (< 1/10 000), mukaan lukien yksittäiset raportit Kouristukset, näköharhat, oireinen hypokalsemia (parestesia, tetania, lihaskouristukset)</p>
Silmät	<p>Melko harvinainen (> 1/1 000, < 1/100) Uveiitti (iriitti, iridosykliitti), skleriitti, episkleriitti, konjunktiviitti</p> <p>Hyvin harvinainen (< 1/10 000), mukaan lukien yksittäiset raportit Ksantopsia, orbitaalinen tulehdus</p>
Sydän ja verisuonisto	<p>Melko harvinainen (> 1/1 000, < 1/100) Hypertensio</p> <p>Hyvin harvinainen (< 1/10 000), mukaan lukien yksittäiset raportit Hypotensio, sydänsairauden paheneminen (vasemman sydänkammion vajaatoiminta / kongestiivinen kardiaalinen vajaatoiminta) yhdessä dyspnean kanssa, keuhkoödeema nesteen kertymisen vuoksi</p> <p>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) Sydämen eteisvärinä</p>
Ruoansulatuselimistö	<p>Yleinen (> 1/100, < 1/10) Pahoinvointi, oksennus</p> <p>Melko harvinainen (> 1/1 000, < 1/100) Abdominaalinen kipu, anoreksia, ripuli, konstipatio, dyspepsia</p> <p>Hyvin harvinainen (< 1/10 000), mukaan lukien erillisraportit Gastriitti</p>
Iho ja ihonalainen kudokset	<p>Melko harvinainen (> 1/1 000, < 1/100) Ihottuma, pruritus</p>
Luusto, lihakset ja sidekudos	<p>Yleinen (> 1/100, < 1/10) Ohimenevä luukipu, artralgia, myalgia</p> <p>Melko harvinainen (> 1/1 000, < 1/100) Lihaskramppi</p> <p>Harvinainen (> 1/10 000, < 1/1 000) Ensisijaisesti leukaan liittyvä osteonekroosi, epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat</p>

Munuaiset ja virtsatiet	<p>Harvinainen (> 1/10 000, < 1/1 000)</p> <p>Fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi mukaan lukien kollapsinen variantti, nefroottinen syndrooma, munuaistubuloiden häiriö, glomerulonefropatia, tubulointerstiaalinen nefriitti</p> <p>Hyvin harvinainen (< 1/10 000), mukaan lukien yksittäiset raportit</p> <p>Munuaistoiminnan heikkeneminen multippelia myeloomaa sairastavilla potilaille, hematuria, akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaistoiminnon heikkeneminen potilailla, joilla on jo munuaisen vajaatoimintaa</p>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<p>Hyvin yleinen (> 1/10)</p> <p>Kuume ja influenssan kaltaiset oireet, joihin joskus liittyy sairaudentunne, jäykkyys, väsymys ja kuumat aallot</p> <p>Yleinen (> 1/100, < 1/10)</p> <p>Infuusiokohdan reaktiot kuten annostuspaikan kipu, annostuspaikan punoitus, annostuspaikan turvotus, annostuspaikan kovettuma, annostuspaikan flebiitti, tromboflebiitti, yleiskipu</p>
Tutkimukset	<p>Hyvin harvinainen (< 1/10 000), mukaan lukien yksittäiset raportit</p> <p>Poikkeavat maksa-arvot, veren kreatiniinipitoisuuden kohoaminen, veren ureapitoisuuden kohoaminen</p>

Monet yllämainituista hättävistä vaikutuksista saattoivat liittyä perussairauteen.

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. Pamidronaattidiatriniumin yliannostuksesta ei ole tietoa saatavilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luurakenteeseen ja –mineralisoitumiseen vaikuttavat lääkevalmisteet, Bisfosfonaatit
ATC: M05 BA 03

Pamifos 3 mg/ml –valmisteen vaikuttava aine pamidronaattidiatrinium 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 pamidronaattidiatriniumin kasvaimesta johtuvaa spc (FI) Pamifos 3 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten
National version: 26.07.2011

hyperkalsemiaa estävää vaikutusta, on ominaista seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuuden ja toissijaisesti kalsiumin, fosfaatin ja hydroksiproliinin 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 paratyreoideahormooniin 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 luumetastaseja. 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 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 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 yli 2 – 3 tuntia kestäväillä infuusioilla. Pamidronaatin huippupitoisuus plasmassa on noin 10 nmol/ml, ja se saavutetaan yli tunnin kestäväällä 60 mg:n laskimoinfuusiolla.

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

spc (FI) Pamifos 3 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten

National version: 26.07.2011

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 vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden osalta ei erityistä suositusta voidakaan antaa kliinisen tiedon puuttuessa. Pamifos 3 mg/ml –valmisteella lääkeaineyhteisvaikutusten mahdollisuus 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 ≥ 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 häiriöitä (sikiön turvotusta ja luiden lyhyttä), ja ≥ 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 kuin kohdassa 6.6 mainittujen tuotteiden kanssa.

Pamidronaattidinatriumliuokset eivät liukene lipolyyttisiin ravintoliuoksiin, esim. soijapapuöljyyn.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo: 4 vuotta

Kestoaika laimennuksen jälkeen 5 % glukoosiliuoksessa tai 0,9 % natriumkloridiliuoksessa: fysikaalisen ja kemiallisen stabiliteetin 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.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Pakkauskoot:

1, 4 tai 10 injektiopulloa sisältäen 5 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten
1, 4 tai 10 injektiopulloa sisältäen 10 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten
1, 4 tai 10 injektiopulloa sisältäen 20 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten
1, 4 tai 10 injektiopulloa sisältäen 30 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja käytölle

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 ole hiukkasia, tulee käyttää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Fehlandtstraße 3
20354 Hampuri
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

17565

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2003-08-25/2009-03-09

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2011-07-26