

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pamidronat Meda 15 mg/ml infuusiokonsentraatti liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 15 mg vedetöntä pamidronaattidiniumia 12,6 milligrammana pamidronihappoa.

Yksi ampulli, jossa on 1 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, sisältää 15 mg vedetöntä pamidronaattidiniumia.

Yksi ampulli, jossa on 2 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, sisältää 30 mg vedetöntä pamidronaattidiniumia.

Yksi ampulli, jossa on 4 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, sisältää 60 mg vedetöntä pamidronaattidiniumia.

Yksi ampulli, jossa on 6 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, sisältää 90 mg vedetöntä pamidronaattidiniumia.

Apuaineet, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Ulkonäkö:

Liuos on kirkas ja väritön.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Syövän aiheuttama hyperkalsemia.

Osteolyttiset luustometastaasit.

Multipple myelooma, jonka levinneisyysaste on III.

4.2 Annostus ja antotapa

Saa antaa ainoastaan infuusiona laskimoon.

Pamidronaattia ei saa antaa bolusinjektiona. Käyttöönvalmistettu liuos laimennetaan ennen antamista infuusioliuoksella, joka ei sisällä kalsiumia (0,9 % NaCl- tai 5 % glukoosiliuos), ja annetaan hitaana infuusiona.

Infuusionopeus ei saa olla yli 60 mg/h (1 mg/min), eikä infuusioliuoksen pamidronaattipitoisuus saa olla yli 90 mg/250 ml. 90 mg:n annos tulee yleensä antaa 2 tuntia kestäväenä infuusiona 250 millilitrassa infuusioliuosta. Jos potilaalla on multipple myelooma tai syövän aiheuttama hyperkalsemia, on suositeltavaa, että infuusionopeus on enintään 90 mg 500 millilitrassa 4 tunnin kuluessa.

Jotta infuusiokohdan reaktiot olisivat mahdollisimman vähäisiä, kanyyli asetetaan suhteellisen suureen laskimoon.

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Syövän aiheuttama hyperkalsemia:

Potilaan tulee olla riittävän hyvin nesteytetty ennen hoitoa, ja hänen nestetasapainoan tulee seurata jatkuvasti hoidon aikana.

Laskimoon; annos riippuu plasman kalsiumpitoisuudesta.

Seuraavat suuntaa-antavat ohjeet perustuvat korjaamattomia kalsiumarvoja koskeviin kliinisiin tietoihin. Näiden annosvälien mukaisia annoksia voidaan antaa myös nesteytetyille potilaille, joiden kalsiumarvot on korjattu seerumin proteiinin tai albumiinin suhteen.

| Seerumin kokonaiskalsium, mmol/l | Seerumin ionisoitu kalsium, mmol/l | Suosittelava kokonaisannos, mg |
|-------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| ≤ 3,0 | ≤ 1,7 | 15–30 |
| 3,0–3,5 | 1,7–2,0 | 30–60 |
| 3,5–4,0 | 2,0–2,4 | 60–90 |
| ≥ 4,0 | ≥ 2,4 | 90 |

Pamidronaatin kokonaisannos voidaan antaa joko yhtenä infuusiona tai useina infuusioina 2–4 perättäisenä päivänä. Annos ei saa olla yli 90 mg hoitajaksoa kohti. Tämä koskee sekä ensimmäistä hoitajaksoa että myöhempiä hoitajaksoja.

Seerumin kalsiumpitoisuuden havaitaan yleensä pienenevän merkitsevästi 24–48 tunnin kuluessa pamidronaatin antamisesta. Hoito toistetaan 3–7 päivän kuluttua, jos normokalsemiaa ei ole saavutettu. Vasteen kesto voi vaihdella potilaskohtaisesti, ja hoito voidaan toistaa, kun hyperkalsemia uusiutuu. Tähän mennessä saatu kliininen kokemus viittaa siihen, että pamidronaatin teho voi heiketä hoitokertojen lisääntyessä.

Osteolyttiset luustometastaasit ja myelomatoosi:

90 mg kerta-annoksena 4 viikon välein. Potilaille, joilla on luustometastaaseja ja jotka saavat solusalpaajahoitoa 3 viikon välein, voidaan antaa 90 mg pamidronaattia 3 viikon välein.

Munuaisten vajaatoiminta

Pamidronaattidinatriumia ei saa antaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastaville potilaille, paitsi jos kyseessä on hengenvaarallinen syövän aiheuttama hyperkalsemia ja hyöty on hoidon mahdollisia riskejä suurempi (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.2).

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä (kreatiniinipuhdistuma 61–90 ml/min) tai keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Tällöin infuusionopeus ei kuitenkaan saa olla yli 90 mg/4 h (noin 20–22 mg/h).

Maksan vajaatoiminta

Farmakokinetiikan tutkimus viittaa siihen, että annosmuutokset eivät ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksatoiminnan poikkeavuus (ks. Farmakokinetiikka – Maksan vajaatoiminta).

Lapset ja nuoret

Pamidronaatin käytöstä ei ole kliinistä kokemusta.

4.3 Vasta-aiheet

Tieto tai epäily siitä, että potilas on yliherkkä pamidronaatille tai muille bisfosfonaateille.

Hoidon aikana ei saa imettää (ks. myös kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Pamidronaattia ei saa antaa bolusinjektiona, sillä se voi aiheuttaa vaikeita paikallisreaktioita ja tromboflebiitin. Pamidronaatti on aina laimennettava ennen käyttöä ja annettava sitten hitaana infuusiona laskimoon (ks. kohta 4.2).

Pamidronaatti on annettava lääkärin valvonnassa siten, että sen kliinisiä ja biokemiallisia vaikutuksia voidaan seurata.

Pamidronat Meda -valmistetta ei saa antaa yhdessä muiden bisfosfonaattien kanssa. Jos pamidronaattidinatriumin kanssa käytetään muita veren kalsiumpitoisuutta pienentäviä aineita, seurauksena voi olla merkittävä hypokalsemia.

Joillakin syövän aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastavilla potilailla on esiintynyt kouristuksia, jotka johtuvat tähän tilaan liittyvistä elektrolyyttitasapainon muutoksista ja sen tehokkaasta hoidosta.

Kalsium- ja D-vitamiinilisät

Jos potilaalla on pääasiassa osteolyyttisiä luustometastaaseja tai multippeli myelooma ja kalsiumin tai D-vitamiinin puutosriski (esim. imeytymishäiriön tai auringonvalon puutteen takia) mutta ei hyperkalsemiaa, hänen täytyy käyttää suun kautta otettavia kalsium- ja D-vitamiinilisä hypokalsemiariskin pienentämiseksi.

Epätyypilliset reisiluun murtumat

Epätyypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoidoa 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 trauma, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisurmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoidoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämissäätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arviointiin.

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.

Varotoimet

Seerumin elektrolyytti-, kalsium-, magnesium- ja fosfaattiarvoja tulee seurata pamidronaattidinatriumhoidon aloittamisen jälkeen. Elektrolyyttikorvaushoito voi olla tarpeen. Hematologiset määritykset on tehtävä säännöllisesti, jos potilaalla on anemia, leukosytopenia tai trombosytopenia.

Potilaalle on tehtävä tavanomaiset laboratoriotutkimukset (seerumin kreatiniini ja veren ureatyppi) ja munuaistoiminnan kliininen arviointi säännöllisesti, etenkin jos pamidronaattihoido jatkuu pitkään ja infusioita annetaan usein tai jos potilaalla on entuudestaan jokin munuaissairaus tai alttius munuaisen vajaatoimintaan (esim. multippeli myelooma ja/tai kasvaimesta johtuva hyperkalsemia). Myös

nestetasapainoa on seurattava huolellisesti (virtsanerityksen tarkkailu, päivittäinen painon mittaus). Pamidronaatti-infuusiot on lopetettava, jos munuaistoiminta heikkenee hoidon aikana. Munuaistoiminnan heikkenemistä (myös munuaisten vajaatoimintaa) on ilmoitettu esiintyneen pitkäaikaisen pamidronaattihoidon jälkeen potilailla, jotka sairastavat multippeliä myeloomaa. Tähän liittyi kuitenkin myös perussairauden etenemistä ja/tai samanaikaisia komplikaatioita, joten syysuhde pamidronaattihoitoon on epäselvä.

Jos potilaalle on tehty kilpirauhasleikkaus, hypokalsemian riski saattaa olla tavallista suurempi relatiivisen hypoparatyreoosin vuoksi.

Vaikka pamidronaatti erittyy munuaisteitse muuttumattomana, haittavaikutukset eivät ole lisääntyneet merkittävästi, kun lääkettä on annettu potilaille, joiden plasman kreatiniinipitoisuus on ollut merkittävästi suurentunut (mukaan lukien potilaat, joiden munuaisten korvaushoitoon kuuluu sekä hemodialyysi että peritoneaalidialyysi). Pamidronaattidinatriumin käytöstä on kuitenkin niukasti kokemusta vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min tai seerumin kreatiiniini 5 mg/dl syövän aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastavilla potilailla ja 180 mikromol/l eli 2 mg/dl multippeliä myeloomaa sairastavilla potilailla). Jos tällaisessa tapauksessa katsotaan kliinisen harkinnan perusteella, että hoidon mahdollinen hyöty on riskiä suurempi, pamidronaattidinatriumia on käytettävä varoen ja munuaistoimintaa on seurattava huolellisesti. Hemodialyysipotilaiden pamidronaattidinatriumhoidosta on hyvin vähän kokemusta.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kliinistä tietoa, joten tätä potilasryhmää koskevia erityissuosituksia ei voida antaa.

Laskimoon annettava nesteytys on erityisen tärkeää syövän aiheuttaman hyperkalsemian hoidon alussa, jotta virtsaneritys saadaan palautumaan. Nesteytyksen on oltava riittävää koko hoidon ajan, mutta liiallista nesteytystä on vältettävä. Liiallinen nesteytys keittosuolaliuoksella voi aiheuttaa sydämen vajaatoimintaa (vasemman kammion vajaatoimintaa tai kongestiivista sydämen vajaatoimintaa), jos potilaalla on sydänsairaus ja etenkin jos potilas on iäkäs. Myös kuume (influenssan kaltaiset oireet) voi vaikuttaa osaltaan tällaiseen voinnin huononemiseen.

Bisfosfonaatteja käyttäneillä potilailla on markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu esiintyneen vaikeaa ja joskus toimintakykyä haittaavaa luu-, nivel- ja/tai lihaskipua. Infuusiona annettava pamidronaattidinatrium kuuluu tähän lääkeryhmään. Oireiden alkamiseen kulunut aika vaihteli yhdestä päivästä useisiin kuukausiin hoidon aloittamisen jälkeen, mutta suurin osa oireista ilmeni muutamien päivien kuluessa. Useimpien potilaiden oireet lievittyivät tai paranivat, kun hoito lopetettiin. Osalla potilaista oireet uusiutuivat, kun sama lääkitys aloitettiin uudelleen tai kun heille annettiin jotakin toista bisfosfonaattia.

Leuan osteonekroosi

Leuan osteonekroosia on ilmoitettu esiintyneen bisfosfonaatteja, kuten pamidronaattia, saaneilla syöpäpotilailla. Monet näistä potilaista saivat samaan aikaan myös solunsalpaajia ja kortikosteroideja. Valtaosa ilmoitetuista tapauksista liittyi hammashoidon toimenpiteisiin, kuten hampaanpoistoon. Monilla potilailla oli myös paikallisen infektion, esim. osteomyeliitin, merkkejä.

Jos potilaalla on muita samanaikaisia riskitekijöitä (esim. syöpä, solunsalpaajahoito, kortikosteroidihoito, huono suuhygienia), on harkittava hammaslääkärin tarkastusta ja asianmukaista ennaltaehkäisevää hammashoitoa ennen bisfosfonaattihoidon aloittamista.

Hoidon aikana näiden potilaiden tulee välttää mahdollisuuksien mukaan invasiivisia hammashoito-toimenpiteitä. Jos potilaalle kehittyy bisfosfonaattihoidon aikana leuan osteonekroosi, hammaskirurgia voi pahentaa tilannetta. Ei ole saatavilla tietoa siitä, voidaanko leuan osteonekroosin riskiä pienentää keskeyttämällä bisfosfonaattihoidon, jos potilas tarvitsee hammashoidon toimenpiteitä. Kunkin potilaan

hoitosuunnitelman tulee perustua hoitavan lääkärin kliiniseen arvioon ja potilaskohtaiseen hyöty-riskiarvioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pamidronat Meda -valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti muiden bisfosfonaattien kanssa (ks. myös kohta 4.4). Samanaikainen käyttö muiden bisfosfonaattien, muiden veren kalsiumpitoisuutta pienentävien lääkkeiden tai kalsitoniinin kanssa voi aiheuttaa hypokalsemiaa ja siihen liittyviä oireita (parestesiaa, tetaniaa, verenpaineen laskua).

Varovaisuus on suositeltavaa, jos pamidronaattia käytetään samanaikaisesti muiden mahdollisesti munuaistoksisten valmisteiden kanssa.

Pamidronaattia on annettu hyvin tuloksin sekä kalsitoniinin että mitramysiinin kanssa kalsiumpitoisuutta pienentävän vaikutuksen kiihdyttämiseksi ja voimistamiseksi potilaille, joilla on vaikea hyperkalsemia.

Pamidronaattia on annettu samanaikaisesti yleisesti käytettyjen syöpälääkkeiden kanssa ilman yhteisvaikutuksia.

Pamidronaattia on annettu yhdessä kalsitoniinin kanssa potilaille, joilla on vaikea hyperkalsemia. Näin on saatu aikaan synergistinen vaikutus, jolloin seerumin kalsiumpitoisuus on pienentynyt nopeammin.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja pamidronaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Pamidronaatin farmakologinen vaikutus kalsiumtasapainoon voi aiheuttaa vaaraa sikiölle tai vastasyntyneelle. Eläinkokeet osoittavat lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Kun pamidronaattia annettiin eläimille koko tiineyden ajan, se aiheutti luun mineralisaation häiriintymistä etenkin pitkissä luissa ja sen seurauksena luiden angulaarisia epämuodostumia.

Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Siksi pamidronaattia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei kyseessä ole hengenvaarallinen hyperkalsemia.

Ei ole tiedossa, erittykö Pamidronat Meda äidinmaitoon. Eläintutkimukset ovat osoittaneet, että pamidronaatti erittyy maitoon. Imetettävään lapseen kohdistuvan riskin mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Siksi pamidronaattidinatriumhoidon aikana ei saa imettää (ks. myös kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pamidronaattinatriumilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita tulee varoittaa siitä, että pamidronaatti-infuusion jälkeen voi harvinaisissa tapauksissa esiintyä uneliaisuutta ja/tai huimausta. Jos näitä oireita esiintyy, potilas ei saa ajaa, käyttää vaarallisia koneita eikä ryhtyä muihin toimiin, joissa heikentynyt tarkkaavuus voi aiheuttaa vaaraa.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä ($\geq 1/10$) haittavaikutusoireita ovat influenssankaltaiset oireet ja lievä kuume ($1-2\text{ }^{\circ}\text{C}$ normaalia ruumiinlämpöä korkeampi kuume), jotka alkavat yleensä kahden vuorokauden kuluessa ensimmäisestä annoksesta. Nämä oireet liittyvät annokseen ja menevät itsestään ohi yleensä vuorokauden kuluessa, eikä niihin yleensä liity muita samanaikaisia oireita.

Äkillisiä influenssankaltaisia reaktioita ilmenee yleensä vain ensimmäisen pamidronaatti-infuusion yhteydessä. Infuusiokohdan paikallista pehmytkudostulehdusta ilmenee yleisesti ($\geq 1/100, < 1/10$), etenkin suurinta annosta käytettäessä.

Ensisijaisesti leukaan kohdistuvaa osteonekroosia on ilmoitettu esiintyneen harvoin (ks. kohta 4.4).
Oireinen hypokalsemia on hyvin harvinainen haittavaikutus (< 1/10 000).

Esiintymistiheydet:

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)

| | |
|-------------------------------|--|
| Veri ja imukudos | Yleiset ($\geq 1/100$, < 1/10) lymfosytopenia Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100) anemia, leukosytopenia Hyvin harvinaiset (< 1/10 000), esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) trombosytopenia |
| Immuunijärjestelmä | Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100) yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot, bronkospasmi, hengenahdistus, angioneuroottinen edeema Hyvin harvinaiset (< 1/10 000), esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) anafylaktinen sokki, herpes simplex (yskänrokko) -viruksen ja herpes zoster (vyöruusu) -viruksen uudelleenaktivoituminen |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hyvin yleiset ($\geq 1/10$) hypokalsemia, hypofosfatemia Yleiset ($\geq 1/100$, < 1/10) hypomagneemia Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100) hyperkalemia, hypokalemia, hypernatremia Hyvin harvinaiset (< 1/10 000), esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) hypernatremia, johon liittyy sekavuutta |
| Hermosto | Yleiset ($\geq 1/100$, < 1/10) päänsärky Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100) agitaatio, sekavuus, huimaus, unettomuus, uneliaisuus, letargia Hyvin harvinaiset (< 1/10 000), esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) kouristuskohtaukset, näköharhat, oireinen hypokalsemia (parestesia, tetania, lihaskouristukset) |
| Silmät | Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100) suonikalvoston tulehdus (värikalvotulehdus, iridosykliitti), skleriitti, episkleriitti, sidekalvotulehdus Hyvin harvinaiset (< 1/10 000), esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) ksantopsia, silmäkuopan tulehdus |
| Sydän ja verisuonisto | Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100) hypertensio Hyvin harvinaiset (< 1/10 000), esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) hypotensio; sydänsairauden paheneminen (vasemman kammion vajaatoiminta / |

| | |
|---|---|
| | kongestiivinen sydämen vajaatoiminta), johon liittyy hengenahdistusta; nesteylimäärän aiheuttama keuhkoedeema |
| Ruoansulatus-elimistö | Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$) pahoinvointi, oksentelu Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) vatsakipu, ruokahaluttomuus, ripuli, ummetus, ruoansulatusvaivat Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) gastriitti |
| Iho ja ihonalainen kudος | Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ihottuma, kutina |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ohimenevä luukipu, nivelkipu, lihaskipu Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) lihaskouristukset Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) Ensisijaisesti leukaan kohdistuva osteonekroosi Epätavalliset subtrokanteeriset ja diafysealiset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus). |
| Munuaiset ja virtsatiet | Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi ja sen kollapsinen variantti, nefroottinen oireyhtymä, munuaistiehyiden häiriö, munuaiskerässairaus, tubulointerstiaalinen munuaistulehdus Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) munuaistoiminnan heikentyminen multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, hematuria, äkillinen munuaisten vajaatoiminta, munuaistoiminnan heikentyminen potilailla, joilla on munuaissairaus jo entuudestaan |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Hyvin yleiset ($\geq 1/10$) kuume ja influenssankaltaiset oireet, joihin voi liittyä huonovointisuutta, jäykkyyttä, väsymystä ja kuumoitusta Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$) infuusiokohdan reaktiot, kuten kipu, ihottuma, turvotus, kovettuma, laskimotulehdus, tromboflebiitti; yleiskipu |
| Tutkimukset | Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) maksan toimintakokeiden poikkeavat tulokset, veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, veren ureapitoisuuden suureneminen |

Monet näistä haittavaikutuksista ovat saattaneet liittyä perussairauteen.

Markkinoille tulon jälkeen: Hyvin harvinaisissa tapauksissa bisfosfonaattihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen osteonekroosia (pääasiassa leuassa). Monilla näistä potilaista oli paikallisinfektion, mm. osteomyeliitin, oireita. Suurin osa ilmoituksista on koskenut syöpäpotilaita, joille on tehty hampaanpoisto tai jokin muu hammaskirurginen toimenpide. Leuan osteonekroosiin liittyy useita hyvin dokumentoituja riskitekijöitä, kuten syöpädiagnoosi, muut samanaikaiset hoidot (esim. solunsalpaaja-, säde- ja kortikosteroidihoito) ja muut sairaudet (esim. anemia, koagulopatia, infektio, potilaalla entuudestaan olevat suun sairaudet). Vaikka syysuhdetta ei ole vahvistettu, hammaskirurgisia toimenpiteitä on syytä välttää hoidon aikana, sillä niistä toipuminen voi olla normaalia hitaampaa (ks. kohta 4.4).

Markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu seuraavia reaktioita (joiden yleisyys on harvinainen): Epätavalliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus).

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa, jossa verrattiin tsoledronihapon (4 mg) ja pamidronaatin (90 mg) vaikutuksia, eteisvärinähaittatapahtumien määrä oli pamidronaattiryhmässä suurempi (12/556, 2,2 %) kuin tsoledronihapporyhmässä (3/563, 0,5 %). Aiemmassa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui postmenopausaalista osteoporoosia sairastavia potilaita, havaittiin, että tsoledronihappohoitoa (5 mg) saaneilla potilailla oli enemmän vakavia eteisvärinähaittatapahtumia kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (1,3 % vs. 0,6 %). Ei ole tiedossa, mikä mekanismi aiheuttaa sen, että eteisvärinän ilmaantuvuus suurenee tsoledronihappo- ja pamidronaattihoidon aikana.

4.9 Yliannostus

Pamidronaatin yliannostuksesta ei ole saatavilla tietoa.

Jos potilas on saanut suositusannosta suuremman annoksen, hänen tilaansa on seurattava tarkoin. Jos potilaalla ilmenee kliinisesti merkittävää hypokalsemiaa, johon liittyy parestesiaa, tetaniaa ja hypotensiota, kalsiumpitoisuutta voidaan suurentaa kalsiumglukonaatti-infuusiolla. Äkillistä hypokalsemiaa ei ole odotettavissa pamidronaattihoidon aikana, sillä plasman kalsiumpitoisuus pienenee asteittain usean päivän ajan hoidon antamisen jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Pamidronat Meda -valmisteen vaikuttava aine, pamidronaattidinium, estää tehokkaasti osteoklastien välityksellä tapahtuvaa luun resorptiota. Se sitoutuu voimakkaasti hydroksiapatiittikiteisiin ja estää näiden kiteiden muodostumista ja hajoamista *in vitro*. Osteoklastien välityksellä tapahtuvan luun resorptioon estyminen *in vivo* voi johtua ainakin osittain lääkkeen sitoutumisesta luun mineraaleihin.

Pamidronaatti estää preosteoklastien kulkeutumisen luuhun ja niiden muuttumisen kypsiksi, luuta resorboiviksi osteoklasteiksi. Luuhun sitoutuneen bisfosfonaatin paikallinen, suora resorptiota estävä vaikutus on nähtävästi kuitenkin lääkkeen ensisijainen vaikutusmekanismi *in vitro* ja *in vivo*.

Kokeelliset tutkimukset ovat osoittaneet, että pamidronaatti estää syövän aiheuttamaa osteolyysiä, jos se annetaan ennen syöpäsolujen inokulaatiota tai transplantaatiota koe-eläimeen tai samaan aikaan sen kanssa. Pamidronaatin syövästä johtuvaa hyperkalsemiaa estävää vaikutusta heijastavia biokemiallisia muutoksia ovat seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuuksien aleneminen ja sekundaarisesti myös kalsiumin, fosfaatin ja hydroksiproliniin vähäisempi erittyminen virtsaan.

Hyperkalsemia voi johtaa solunulkoisen nestetilavuuden pienenemiseen ja glomerulusten suodatusnopeuden hidastumiseen. Pamidronaatti hillitsee hyperkalsemiaa ja parantaa siten glomerulusten suodatusnopeutta ja alentaa seerumin kohonneita kreatiniiniarvoja useimmilla potilailla.

Kliiniset tutkimukset, joihin osallistuneilla potilailla oli lyyttisiä luustoetäpesäkkeitä tai multippeli myelooma, osoittivat, että pamidronaatti esti tai viivästytti luustoon liittyviä tapahtumia (hyperkalsemia, murtumat, sädehoito, leikkaukset, selkäydinkompressio) ja vähensi luustokipua.

Kun pamidronaattia käytetään tavanomaisen syöpähoidon yhteydessä, luustometastaasien eteneminen saattaa hidastua. Radiologisesti voidaan myös todeta taudin etenemisen pysähtymistä ja skleroosia osteolyytisissä luustometastaaseissa, joiden on osoitettu reagoivan huonosti sytotoksiseen ja hormonaaliseen hoitoon.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleisluontoiset ominaisuudet

Pamidronaatti hakeutuu suurella affiniteetilla kalsifioituneeseen kudokseen, eikä lääkkeen ole todettu poistuvan täysin elimistöstä kokeellisten tutkimusten aikana. Kalsifioituneiden kudosten katsotaankin muodostavan näennäisen eliminaatioreitin.

Imeytyminen

Pamidronaatti annetaan infuusiona laskimoon. Infuusiona annettavan lääkkeen katsotaan imeytyvän täydellisesti infuusion jälkeen.

Jakautuminen

Plasman pamidronaattipitoisuus suurenee nopeasti infuusion alkamisen jälkeen ja pienenee nopeasti sen päätyttyä. Näennäinen puoliintumisaika plasmasta on noin 0,8 tuntia. Yli 2–3 tuntia kestävien infuusioiden aikana saavutetaan näennäiset vakaan tilan pitoisuudet. Kun 60 mg pamidronaattia annetaan 1 tunnin kuluessa infuusiona laskimoon, huippupitoisuus plasmassa on noin 10 nmol/ml.

Eläinten ja ihmisten elimistöön jää samanlaiset prosenttiosuudet annetusta pamidronaattidinatrium-annoksesta. Kapasiteetti ei siis rajoita pamidronaatin kumuloitumista luustoon, vaan kumulaatio riippuu yksinomaan annetusta kumulatiivisesta annoksesta. Suhteellisen pieni osuus (noin 54 %) veren pamidronaattista sitoutuu proteiineihin. Tämä prosenttiosuus suurenee, jos kalsiumpitoisuus on patologistesti koholla.

Eliminaatio

Pamidronaatti ei nähtävästi eliminoidu biotransformaation kautta, ja sen eliminaatio tapahtuu lähes yksinomaan munuaisteitse. Laskimoinfuusion jälkeen noin 20–55 % annoksesta erittyy 72 tunnissa pamidronaatin muodossa virtsaan. Kokeellisten tutkimusten aikana loppuosa annoksesta jäi elimistöön. Elimistöön jäävä prosenttiosuus ei riipu annoksesta (vaihteluväli 15–180 mg) eikä infuusionopeudesta (vaihteluväli 1,25–60 mg/h). Pamidronaatin eliminaatiossa virtsaan voidaan havaita kaksi eliminaatiovaihetta, joiden näennäiset puoliintumisajat ovat noin 1,6 ja 27 tuntia. Näennäinen munuaispuhdistuma on noin 54 ml/min, ja sillä on taipumusta korreloida kreatiniinipuhdistuman kanssa.

Potilaskohtaiset ominaisuudet

Maksan kautta ja metaboloitumalla tapahtuva pamidronaatin puhdistuma on merkityksettömän pientä. Siksi pamidronaatin ja muiden lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä sekä metabolian että proteiineihin sitoutumisen osalta (ks. edellä).

Maksan vajaatoiminta

Pamidronaatin farmakokinetiikkaa tutkittiin miespuolisilla syöpäpotilailla, joilla oli luustometastaasien riski. Osalla heistä maksan toiminta oli normaali ($n = 6$), kun taas toisilla oli lievä tai keskivaikea maksan toimintahäiriö ($n = 9$). Kukin potilas sai kerta-annoksena 90 mg pamidronaattia, joka annettiin infuusiona 4 tunnin aikana. Farmakokinetiikassa oli tilastollisesti merkitsevä ero sen mukaan, oliko maksan toiminta normaali vai heikentynyt, mutta eron katsottiin olevan kliinisesti merkityksetön. Maksan vajaatoimintapotilailla AUC-arvojen ja C_{\max} -arvojen keskiarvot olivat suuremmat (AUC 39,7 % suurempi ja C_{\max} 28,6 % suurempi). Pamidronaatti eliminoitui silti nopeasti plasmasta. 12–36 tuntia infuusion jälkeen lääkeainepitoisuus oli kaikilla potilailla pienentynyt alle havaitsemisrajan. Pamidronaatin annostuksen muuttamista ei suositella, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

AUC-keskiarvo plasmassa suunnilleen kaksinkertaistui syöpäpotilailla, joilla oli luustometastaasien riski ja vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Lääkeaineen erittyminen virtsaan hidastui kreatiniinipuhdistuman pienentyessä, vaikka munuaisten toiminta ei vaikuttanutkaan suuresti virtsaan erittyvään kokonaisuuteen. Elimistöön jäävä pamidronaattimäärä oli siis syöpäpotilailla samaa luokkaa riippumatta siitä, oliko munuaistoiminta heikentynyt vai ei.

Annosmuutokset eivät ole tarpeen näillä potilailla, jos suositeltua annostusta noudatetaan. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on kuitenkin vain vähän kokemusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläintutkimukset osoittivat munuaisten olevan systeemisen toksisuuden ensisijainen kohde-elin samaan tapaan kuin muidenkin bisfosfonaattien kohdalla. Pamidronaatti ei ole mutageeninen, eivätkä tiedot viittaa siihen, että sillä olisi karsinogeenistä potentiaalia.

Pamidronaatti läpäisee istukan ja kertyy sikiön luustoon. Tavanomaisissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa käytetyt vuorokausiannokset olivat noin kymmenen kertaa ihmisen suositeltavia hoitoannoksia suurempia, havaittiin emoon kohdistuvaa toksisuutta, letaalia alkiotoksisuutta ja vaikeaa yleistä alikehittymistä sekä sikiöiden luustokehityksen selkeää viivästymistä. Rotilla synnytys piteni ja poikasten eloonjäämisprosentti pieneni, mikä johtui todennäköisesti emon seerumin kalsiumpitoisuuden pienenemisestä. Pamidronaatin mahdollisesta teratogeenisuudesta tai vaikutuksesta lisääntymiskykyyn ei ole näyttöä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi
Suolahappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Pamidronat Medaa ei saa sekoittaa kalsiumia sisältäviin infuusioliuoksiin.

6.3 Kestoaika

Lasiampullit: 3 vuotta.

PE-ampullit: 2 vuotta.

Käyttövalmis infuusioliuos: ks. kohta 6.4.

6.4 Säilytys

Lasiampulli: Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

PE-ampulli: Säilytä alle 25 °C:ssa.

Käyttövalmis infuusioliuos:

Käyttövalmiin liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tunnin ajan 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti infuusioliuoksen valmistuksen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla ja säilytysaika on yleensä enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennus tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Silikonoidut ampullit tyyppin I lasia, Ph.Eur.

PE-ampullit ilman lisäaineita, Ph.Eur.

Ampullikoot: 1 ml, 2 ml, 4 ml ja 6 ml.

Pakkauskoot: Kutakin ampullikokoa on saatavilla 1, 2, 4 tai 10 ampullin pakkauksina.

6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Infuusiokonsentraatti laimennetaan infuusioliuoksella, joka ei sisällä kalsiumia (0,9 % NaCl-liuos tai 5 % glukoosiliuos). Jotta infuusiokohdan reaktiot olisivat mahdollisimman vähäisiä, on suositeltavaa asettaa kanyyli suhteellisen suureen laskimoon.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Meda Oy
Vaisalantie 4
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18671

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.12.2006/ 2.9.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.7.2011