

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pamifos 3 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 3 mg dinatriumpamidronat motsvarande 2,527 mg pamidronatsyra.

1 injektionsflaska med 5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 15 mg dinatriumpamidronat.

1 injektionsflaska med 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 30 mg dinatriumpamidronat.

1 injektionsflaska med 20 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 60 mg dinatriumpamidronat.

1 injektionsflaska med 30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 90 mg dinatriumpamidronat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning, fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pamifos 3 mg/ml är avsett för behandling av tillstånd kopplade till ökad osteoklastaktivitet:

- Tumörinducerad hyperkalcemi
- Osteolytiska lesioner hos patienter med skelettmetastaser av bröstcancer
- Multipelt myelom i stadium III

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Tumörinducerad hyperkalcemi

Före och/eller under administrering av dinatriumpamidronat måste patienterna vara adekvat rehydrerade med 0,9-procentig (w/v) koksaltlösning (se avsnitt 4.4).

Den totala dosen dinatriumpamidronat som används till en behandlingsomgång beror på patientens initiala serumkalciumnivåer. Följande riktlinjer ges utgående från kliniska data om okorrigerade kalciumvärden. Doser inom de angivna områdena gäller emellertid även för kalciumvärden som korrigerats för serumprotein eller albumin hos rehydrerade patienter.

Tabell 1

Initialt serumkalcium		Rekommenderad total dos dinatrium-pamidronat	Infusionslösningens koncentration	Maximal infusionshastighet
(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

Den totala dosen av dinatriumpamidronat kan ges antingen i en enstaka infusion eller i flera infusioner under 2 till 4 dagar i följd. Den maximala dosen per behandlingsomgång är 90 mg för såväl den första som följande behandlingsomgångar.

Högre doser förbättrade inte det kliniska svaret.

En signifikant minskning av serumkalcium observeras i allmänhet 24 till 48 timmar efter administrering av dinatriumpamidronat, och normalisering uppnås oftast inom 3 till 7 dagar. Om normokalcemi inte uppnås inom den tiden, kan en ytterligare dos ges. Varaktigheten av svaret kan variera från patient till patient, och behandlingen kan upprepas varje gång som hyperkalcemi återkommer. Klinisk erfarenhet som hittills erhållits tyder på att dinatriumpamidronat kan bli mindre effektivt allt eftersom antalet behandlingar ökar.

Osteolytiska lesioner i samband med multipelt myelom

Rekommenderad dos är 90 mg var fjärde vecka.

Osteolytiska lesioner vid skelettmetastaser kopplade till bröstcancer

Rekommenderad dos är 90 mg var fjärde vecka. Denna dos kan, om så önskas, även ges med 3 veckors mellanrum för att sammanfalla med kemoterapi.

Behandlingen ska fortsätta tills det finns tecken på en väsentlig försämring av patientens generella status.

Indikation	Behandlingsschema	Infusionslösning (mg/ml)	Infusionshastighet (mg/h)
Skelettmetastaser	90 mg/2 timmar var 4:e vecka	90/250	45
Multipelt myelom	90 mg/4 timmar var 4:e vecka	90/500	22,5

Nedsatt njurfunktion

Pamifos 3 mg/ml ska inte ges till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) utom vid livshotande tumörinducerad hyperkalcemi då fördelarna uppväger den möjliga risken (se även avsnitten 4.4 och 5.2).

Som med andra intravenösa bisfosfonater rekommenderas att njurfunktionen övervakas till exempel genom mätning av serumkreatinin före varje dos dinatriumpamidronat. Om patienter som ges dinatriumpamidronat för skelettmetastaser eller multipelt myelom visar tecken på försämring av njurfunktionen ska behandlingen med dinatriumpamidronat uppskjutas tills njurfunktionen återgått till baselinevärdet $\pm 10\%$. Denna rekommendation baseras på en klinisk studie, där försämrad njurfunktion definierades på följande sätt:

- För patienter med normalt kreatininvärde vid baseline: en ökning med 0,5 mg/dl.
- För patienter med onormalt kreatininvärde vid baseline: en ökning med 1,0 mg/dl.

En farmakokinetisk studie utförd på patienter med cancer och normal eller nedsatt njurfunktion indikerar att dosen inte behöver justeras vid lätt (kreatininclearance 61 – 90 ml/min) till måttligt

nedsatt (kreatininclearance 30 – 60 ml/min) njurfunktion. Till sådana patienter ska infusionshastigheten inte vara högre än 90 mg/4 timmar (ungefär 20 – 22 mg/timme).

Nedsatt leverfunktion

En farmakokinetisk studie indikerar att det ej krävs någon dosjustering till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Dinatriumpamidronat har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Därför går det inte att ge specifika rekommendationer för behandling av sådana patienter med dinatriumpamidronat (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för dinatriumpamidronat för barn och ungdomar i åldern < 18 år har inte fastställts (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Pamifos 3 mg/ml är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning och måste därför alltid spädas med kalciumfri infusionslösning (0,9 % natriumklorid eller 5 % glukos) före användning. Den färdiga lösningen måste ges som långsam infusion (se avsnitt 4.4).

För information om blandbarhet med infusionslösningar, se avsnitt 6.6.

Infusionshastigheten får aldrig överstiga 60 mg/timme (1 mg/min), och koncentrationen av dinatriumpamidronat i infusionslösningen får inte överstiga 90 mg/250 ml. En dos på 90 mg måste normalt ges som infusion under 2 timmar i 250 ml infusionsvätska, lösning. Till patienter med multipelt myelom och patienter med tumörinducerad hyperkalcemi rekommenderas att infusionshastigheten inte överstiger 90 mg i 500 ml under 4 timmar. För att minimera lokala reaktioner på infusionsstället ska kanylen sättas in försiktigt i en relativt stor ven.

Dinatriumpamidronat ska ges under uppsikt av läkare med möjlighet att övervaka kliniska och biokemiska effekter. Bipacksedeln och påminnelsekortet ska lämnas till patienter som behandlas med Pamifos 3 mg/ml.

Använd endast nyberedda och klara lösningar!

4.3 Kontraindikationer

Pamifos 3 mg/ml är kontraindicerat vid

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot andra bisfosfonater eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Pamifos 3 mg/ml får aldrig ges som en bolusinjektion, utan ska alltid spädas och ges som en långsam intravenös infusion (se avsnitt 4.2).

Patienterna måste utvärderas före administrering av Pamifos 3 mg/ml för att säkerställa att de är tillräckligt hydrerade. Detta är särskilt viktigt för patienter som får diuretikabehandling.

Hyperkalcemirelaterade metaboliska standardparametrar, däribland serumkalcium och serumfosfat, ska övervakas efter påbörjad behandling med Pamifos 3 mg/ml. Patienter som har genomgått sköldkörteloperation kan vara särskilt benägna att utveckla hypokalcemi på grund av relativ hypoparatyreoidism.

Hos några patienter med tumörinducerad hyperkalcemi har kramper uppträtt på grund av elektrolytförändringar kopplade till detta tillstånd och dess effektiva behandling.

Hos patienter med hjärtsjukdom, särskilt hos äldre, kan ytterligare överbelastning med koksaltlösning utlösa hjärtsvikt (vänsterkammarsvikt eller kronisk hjärtinsufficiens). Feber (influenسالiknande symtom) kan också bidra till denna försämring.

Patienter med anemi, leukopeni eller trombocytopeni ska genomgå regelbundna hematologiska utvärderingar.

Säkerhet och effekt för dinatriumpamidronat för barn och ungdomar (<18 år) har inte fastställts.

Läkemedlet innehåller 0,65 mmol natrium per maximal dos (90 mg). Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Njurinsufficiens

Bisfosfonater, däribland Pamifos 3 mg/ml, har varit förknippade med njurtoxicitet som yttrat sig som försämrad njurfunktion och potentiell njursvikt. Försämrad njurfunktion, progression till njursvikt och dialys har rapporterats hos patienter efter den inledande dosen eller en engångsdos av Pamifos 3 mg/ml. Försämring av njurfunktionen (inklusive njursvikt) har också rapporterats efter långvarig behandling med Pamifos 3 mg/ml hos patienter med multipelt myelom.

Eftersom Pamifos 3 mg/ml utsöndras oförändrat främst via njurarna (se avsnitt 5.2), kan risken för njurbiverkningar vara större hos patienter med nedsatt njurfunktion.

På grund av risken för kliniskt signifikant försämrad njurfunktion som kan utvecklas till njursvikt, ska engångsdoser av Pamifos 3 mg/ml inte överstiga 90 mg, och den rekommenderade infusionstiden ska följas (se avsnitt 4.2).

Liksom med andra i.v. bisfosfonater rekommenderas njurövervakning, till exempel mätning av serumkreatinin före varje dos av Pamifos 3 mg/ml.

Patienter som ofta får infusioner av Pamifos 3 mg/ml under längre tid, och särskilt de med befintlig njursjukdom eller de som är predisponerade för försämrad njurfunktion (t.ex. patienter med multipelt myelom och/eller tumörinducerad hyperkalcemi) ska genomgå utvärderingar av standardlaboratorieparametrar och kliniska njurfunktionsparametrar före varje dos av Pamifos 3 mg/ml.

Patienter som behandlas med Pamifos 3 mg/ml för skelettmetastaser eller multipelt myelom ska inte ges dosen om njurfunktionen har försämrats (se avsnitt 4.2).

Pamifos 3 mg/ml ska inte ges tillsammans med andra bisfosfonater, eftersom deras kombinerade effekter inte har undersökts.

Erfarenhet av användning av dinatriumpamidronat hos patienter som får hemodialys är mycket liten.

Leverinsufficiens

Eftersom det inte finns några kliniska data från patienter med svår leverinsufficiens, kan inga specifika rekommendationer ges för denna patientpopulation (se avsnitt 4.2).

Kalcium- och D-vitamintillskott

Vid avsaknad av hyperkalcemi ska patienter med övervägande lytiska skelettmetastaser eller multipelt myelom, vilka riskerar kalcium- eller D-vitaminbrist och patienter med Pagets sjukdom i skelettet, ges oralt kalcium- och D-vitamintillskott för att minska risken för hypokalcemi.

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken har rapporterats i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen hos patienter som får pamidronat.

Start av behandling eller en ny behandlingsomgång bör uppskjutas hos patienter med oläkta öppna mjukdelslesioner i munnen, förutom vid medicinska nödsituationer.

En tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med bisfosfonater hos patienter med samtidiga riskfaktorer. Följande riskfaktorer bör beaktas vid bedömning av en individs risk att utveckla ONJ:

- Potensen av bisfosfonaten (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (högre risk vid parenteral administrering) och bisfosfonatens kumulativa dos
- Cancer, komorbida tillstånd (t.ex. anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning
- Samtidig behandling: kemoterapi, angiogeneshämmare (se avsnitt 4.5), strålbehandling mot hals och huvud, kortikosteroider
- Tidigare tandsjukdomar, dålig munhygien, parodontal sjukdom, invasiva tandingrepp (t.ex. tandextraktioner) och dåligt anpassad tandprotes

Alla patienter bör uppmuntras att upprätthålla en god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och omedelbart rapportera eventuella orala symtom som tandrörlighet, smärta eller svullnad eller sår som inte läker eller vätskar under behandling med Pamifos 3 mg/ml. Under behandlingen bör invasiva tandingrepp utföras endast efter noggrant övervägande och bör undvikas i nära anslutning till pamidronatadministrering.

För patienter som utvecklar osteonekros i käken under tiden de behandlas med bisfosfonater kan tandkirurgi medföra att tillståndet förvärras. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga data tillgängliga som ger indikation om att avbruten behandling med bisfosfonater minskar risken för osteonekros i käken.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör inrättas i nära samarbete mellan behandlande läkare och en tandläkare eller käkkirurg med expertis inom ONJ.

Tillfällig avbrytande av pamidronatbehandling bör övervägas tills tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer begränsas om möjligt.

Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

Muskuloskeletal smärta

Vid erfarenhet efter marknadsföring har svår och ibland funktionsnedsättande skelett-, led- och/eller muskelsmärta rapporterats hos patienter som tagit bisfosfonater. Sådana rapporter har dock varit ovanliga. Denna läkemedelsklass omfattar Pamifos 3 mg/ml (dinatriumpamidronat för infusion). Tiden till symptomdebut varierade från en dag till flera månader efter att behandling med läkemedlet startat. De flesta patienter fick symptomlindring efter att ha avbrutit behandlingen. Hos en del av dem återkom symtomen vid återinsättning av samma läkemedel eller annat bisfosfonat.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Dinatriumpamidronat har givits samtidigt med andra vanligen använda cancermedel utan signifikanta interaktioner.

Pamifos 3 mg/ml ska inte användas samtidigt med andra bisfosfonater (se även avsnitt 4.4).

Samtidig användning av andra bisfosfonater, andra kalciumsänkande medel och kalcitonin kan leda till hypokalcemi med tillhörande kliniska symtom (parestesi, tetani, hypotoni).

Dinatriumpamidronat har använts i kombination med kalcitonin hos patienter med svår hyperkalcemi, vilket resulterade i en synergistisk effekt med snabbare sänkning av serumkalcium.

Försiktighet är motiverad om dinatriumpamidronat används tillsammans med andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel.

Hos patienter med multipelt myelom kan risken för nedsatt njurfunktion öka när dinatriumpamidronat används i kombination med talidomid.

Försiktighet ska iakttas när pamidronat administreras med antiangiogena läkemedel eftersom en ökad incidens av ONJ har observerats hos patienter som behandlas med dessa läkemedel samtidigt.

Eftersom pamidronat binder till ben kan det i teorin påverka skelettskintigrafiundersökningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling.

Graviditet

Det finns inte tillräcklig mängd data från användningen av pamidronat hos gravida kvinnor. Det finns inga entydiga bevis för teratogenicitet i djurstudier. Pamidronat kan utgöra en risk för fostret/det nyfödda barnet genom sin farmakologiska effekt på kalciumhomeostas. När det administreras under hela djurens dräktighetstid kan pamidronat orsaka benmineraliseringsdefekter, särskilt i långa ben, vilket resulterar i angulär distorsion.

Den potentiella risken för människa är okänd. Därför bör inte pamidronat ges till gravida kvinnor, utom vid livshotande hyperkalcemi. Evidensen är begränsad till ett fåtal fall men vid användning för behandling av gravida kvinnor med livshotande hyperkalcemi ska spädbarn kontrolleras för hyperkalcemi under de första dagarna efter förlossningen.

Amning

Mycket begränsad erfarenhet indikerar nivåer av pamidronat under detektionsgränsen i bröstmjolk. Dessutom är den orala biotillgängligheten så dålig att total absorption av pamidronat av ett spädbarn som ammas inte är trolig. På grund av mycket begränsad erfarenhet och pamidronats potential att ha en viktig inverkan på benmineralisering rekommenderas dock inte amning under behandlingen.

Fertilitet

Data saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna bör varnas för att dåsighet och/eller yrsel kan förekomma efter infusion av Pamifos 3 mg/ml, och i så fall ska de inte framföra fordon, använda potentiellt farliga maskiner eller delta i andra aktiviteter som kan vara farliga på grund av minskad vakenhet.

4.8 Biverkningar

Biverkningar av dinatriumpamidronat är oftast milda och övergående. De vanligaste biverkningarna är asymtomatiska hypokalcemi och feber (en ökning av kroppstemperaturen med 1 - 2 °C) som vanligen inträffar inom de första 48 timmarna efter infusion. Febern försvinner vanligtvis spontant och kräver inte behandling.

Akuta "influenسالiknande" reaktioner inträffar vanligtvis endast vid den första infusionen av pamidronat. Lokal mjukdelsinflammation vid infusionsstället är vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), särskilt vid den högsta dosen.

Osteonekros i käken

Fall av osteonekros (i käken) har rapporterats i huvudsak hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption, t.ex. Pamifos 3 mg/ml (se avsnitt 4.4). Flera av dessa patienter fick också kemoterapi och kortikosteroider, och hade tecken på lokal infektion inkommande osteomyelit. Majoriteten av rapporterna hänför sig till cancerpatienter som har genomgått tandextraktioner eller andra tandkirurgiska ingrepp.

Förmaksflimmer

När effekten av zoledronat (4 mg) och pamidronat (90 mg) jämfördes i en klinisk prövning, var frekvensen av förmaksflimmer som biverkan högre i gruppen behandlad med pamidronat (12/556, 2,2 %) än i gruppen behandlad med zoledronat (3/563, 0,5 %). I en tidigare klinisk prövning av patienter med postmenopausal osteoporos observerades att patienter behandlade med zoledronsyra (5 mg) hade ökad frekvens av förmaksflimmer som allvarlig biverkan jämfört med placebo (1,3 % jämfört med 0,6 %). Mekanismen bakom den ökade frekvensen förmaksflimmer i samband med behandling med zoledronsyra och pamidronat är okänd.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Efter marknadsföring har följande biverkningar rapporterats (frekvens: sällsynt):
Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning).

Biverkningarna (tabell 2) är klassificerade under rubrikerna för frekvens, med de vanligaste först, på följande sätt: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2

Infektioner och infestationer	
Mycket sällsynta:	Reaktivering av herpes simplex och herpes zoster
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga:	Anemi, trombocytopeni, lymfocytopeni
Mycket sällsynta:	Leukopeni
Immunsystemet	
Mindre vanliga:	Allergiska reaktioner inklusive anafylaktoida reaktioner, bronkospasm/dyspné, Quinckes (angioneurotisk) ödem
Mycket sällsynta:	Anafylaktisk chock
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Hypokalcemi, hypofosfatemi
Vanliga:	Hypokalemi, hypomagnesemi
Mycket sällsynta:	Hyperkalemi, hypernatremi
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Symtomatisk hypokalcemi (parestesi, tetani), huvudvärk, sömnlöshet, dåsighet

Mindre vanliga:	Kramper, agitation, yrsel, letargi
Mycket sällsynta:	Förvirring, synhallucinationer
Ögon	
Vanliga:	Konjunktivit
Mindre vanliga:	Uveit (irit, iridocyklit)
Mycket sällsynta:	Sklerit, episklerit, xantopsi
Ingen känd frekvens:	Inflammation i ögonhålan
Hjärtat	
Mycket sällsynta:	Vänsterkammarsvikt (dyspné, lungödem), kronisk hjärtinsufficiens (ödem) på grund av vätskeöverbelastning
Ingen känd frekvens:	Förmaksflimmer
Blodkärl	
Vanliga:	Hypertoni
Mindre vanliga:	Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket sällsynta:	Akut andnödssyndrom, interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Illamående, kräkningar, anorexi, buksmärtor, diarré, förstoppning, gastrit
Mindre vanliga:	Dyspepsi
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Utslag
Mindre vanliga:	Klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Övergående skelettsmärta, artralgi, myalgi
Mindre vanliga:	Muskelkramper, osteonekros
Sällsynta:	Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer
Mycket sällsynta:	Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning)
Ingen känd frekvens:	Osteonekros i känen

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga:	Akut njursvikt
Sällsynta:	Fokal segmentell glomeruloskleros inklusive den kollapsande varianten, nefrotiskt syndrom
Mycket sällsynta:	Försämrad njurfunktion hos patienter med existerande njursjukdom, hematuri, renal tubulär störning, tubulointerstitiell nefrit, glomerulonefropati

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga:	Feber och influensaliknande symtom, ibland åtföljda av sjukdomskänsla, frossa, trötthet och blodvallningar
Vanliga:	Reaktioner på infusionsstället (smärta, rodnad, svullnad, induration, flebit, tromboflebit), generell smärta i kroppen

Undersökningar

Vanliga:	Förhöjt serumkreatinin
Mindre vanliga:	Onormala leverfunktionsprover, förhöjt serumurea

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Patienter som fått högre doser än de rekommenderade ska övervakas noggrant. Vid kliniskt signifikant hypokalcemi med parestesi, tetani och hypotoni kan tillståndet avhjälpas med en infusion av kalciumglukonat. Akut hypokalcemi förväntas inte uppträda med pamidronat, eftersom kalciumnivåerna i plasma faller gradvis under flera dagar efter behandlingen. Det finns ingen tillgänglig information om överdosering av dinatriumpamidronat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel som påverkar benvävnad och mineralisering, bisfosfonater
ATC-kod: M05 BA 03

Verkningsmekanism

Dinatriumpamidronat, det aktiva ämnet i Pamifos 3 mg/ml, är en potent hämmare av osteoklastisk benresorption. Det binds kraftigt till hydroxiapatitkristaller, och hämmar bildning och upplösning av dessa kristaller *in vitro*. Hämmning av osteoklastisk benresorption *in vivo* kan åtminstone till en del bero på läkemedlets bindning till benmineralet.

Pamidronat undertrycker osteoklastprekursorers åtkomst till ben och den därmed inducerade ombildningen till mogna resorberande osteoklaster. Det verkar dock som om den övervägande verkningsmekanismen *in vitro* och *in vivo* är den lokala och direkt antiresorptiva effekten av bisfosfonat bundet till ben.

Experimentella studier har visat att pamidronat inhiberar tumörinducerad osteolys när det ges före eller vid inokulering eller med tumörceller. Biokemiska förändringar som speglar dinatriumpamidronats inhiberande effekt på tumörinducerad hyperkalcemi karakteriseras av en minskning av serumkalcium och serumfosfat samt sekundärt av minskning av utsöndringen av kalcium, fosfat och hydroxi-prolin i urinen. En dos på 90 mg ger normokalcemi hos över 90 % av patienterna.

Normaliseringen av plasmakalcium kan även normalisera parathormonnivån i plasma hos tillräckligt rehydrerade patienter.

Serumnivåer av parathormonrelaterat protein (PTHrP) är omvänt relaterade till pamidronatsvaret. Läkemedel som inhiberar tubulär resorption av kalcium eller PTHrP-utsöndring kan vara till hjälp för patienter som inte svarar på pamidronat.

Hyperkalcemi kan leda till volymförlust av extracellulärvätska och minskning av den glomerulära filtreringshastigheten (GFR). Genom att kontrollera hyperkalcemin förbättrar dinatriumpamidronat GFR och sänker förhöjda serumkreatininnivåer hos de flesta patienter.

Vid användning som tillägg till systemisk antineoplastisk behandling minskar pamidronat skelettkomplikationer efter icke-vertebrala frakturer, strålbehandling och operationer av skelettkomplikationer samt förlänger tiden till första skeletthändelse.

Pamidronat kan också minska skelettsmärta hos ungefär 50 % av kvinnor med framskriden bröstcancer och kliniskt tydliga skelettmetastaser. Hos kvinnor med onormal skelettscintigrafibild men normal slätröntgenbild ska smärtan vara den primära behandlingsguiden.

Pamidronat har visats minska smärta, minska antalet patologiska frakturer och behovet av strålbehandling, korrigera hyperkalcemi och förbättra livskvaliteten för patienter med framskridna multipla myelom.

En metaanalys av bisfosfonater för fler än 1 100 patienter med multipla myelom visade att NNT (*number of patients needed to treat*) för att förebygga en vertebral fraktur var 10 och att NNT för att förhindra att en patient känner smärta var 11. Bäst effekt observerades för pamidronat och klodronat.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Pamidronat har stark affinitet till mineraliserade vävnader, och total eliminering av pamidronat ur kroppen har inte observerats inom kliniska prövningars tidsram. Mineraliserade vävnader betraktas därför som platser för "apparent elimination".

Absorption

Dinatriumpamidronat ges som intravenös infusion. Enligt definition är absorptionen fullständig vid infusionens slut.

Distribution

Plasmakoncentrationen av pamidronat stiger snabbt efter infusionens start och faller snabbt när infusionen stoppas. Den skenbara halveringstiden i plasma är ungefär 0,8 timmar. Skenbara steady state-koncentrationer uppnås därför vid infusioner som tar längre tid än ungefär 2 - 3 timmar. Toppkoncentrationer av pamidronat i plasma av ungefär 10 nmol/ml uppnås efter en intravenös infusion av 60 mg pamidronat given inom 1 timme.

Liknande andelar (ungefär 50 %) av dosen finns kvar i kroppen efter administrering av olika doser (30 - 90 mg) av dinatriumpamidronat, oberoende av infusionstiden (4 eller 24 timmar).

Ackumuleringen av pamidronat i benvävnad är inte kapacitetsbegränsad, utan beror enbart av den totala givna dosen. Andelen cirkulerande pamidronat som är bunden till plasmaproteiner är relativt låg (mindre än 50 %) och ökar om kalciumkoncentrationerna är patologiskt förhöjda.

Eliminering

Pamidronat verkar inte elimineras genom biotransformering. Efter en intravenös infusion återfinns ungefär 20 – 55 % av dosen i urinen inom 72 timmar som oförändrat pamidronat. Inom tidsramen för kliniska prövningar finns den återstående delen av dosen kvar i kroppen. Pamidronats eliminering via urinen uppvisar två nedbrytningsfaser med skenbara halveringstider av ungefär 1,6 och 27 timmar. Total plasma- och njurclearance har rapporterats vara 88 - 254 ml/min respektive 38 - 60 ml/min. Skenbar plasmaclearance är ungefär 180 ml/min. Skenbar njurclearance är ungefär 54 ml/min, och denna tenderar att korrelera med kreatininclearance.

Karakteristika hos patienter

Pamidronats hepatiska och metabola clearance är obetydlig. Nedsättning av leverfunktionen förväntas därför inte påverka dinatriumpamidronats farmakokinetik, men eftersom det inte finns kliniska data för patienter med svår leversvikt kan inga specifika rekommendationer ges för denna patientgrupp. Pamifos 3 mg/ml uppvisar liten potential för interaktioner med andra läkemedel, såväl på det metabola planet som på proteinbindningsnivå (se avsnitt 5.2 ovan).

En farmakokinetisk studie på cancerpatienter visade inga skillnader i pamidronats plasma-AUC mellan patienter med normal njurfunktion och patienter med mild till måttlig njurinsufficiens. Hos patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min) var AUC för pamidronat ungefär 3 gånger högre än hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance > 90 ml/min).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

För dräktiga råttor har visats att pamidronat passerar placenta och ansamlas i fostrets skelett på sätt som liknar vad som observerats i vuxna djur. Dinatriumpamidronat har visats förlänga råttors dräktighetstid och förlossningens längd, vilket givit ökad mortalitet hos avkomman när dinatriumpamidronat givits oralt i dagliga doser av 60 mg/kg (motsvarande ungefär 1,2 mg/kg intravenöst) och däröver (0,7 gånger den högsta rekommenderade dosen för människa vid enstaka intravenös infusion).

Man fann inga tydliga bevis för teratogenicitet i studier med intravenös tillförsel av dinatriumpamidronat till dräktiga råttor, även om höga doser (12 och 15 mg/kg/dag) kopplades till maternell toxicitet och fosterskador (fetala ödem och förkortade skelettben) och doser av 6 mg/kg och däröver med minskad ossifiering. Lägre intravenösa doser av dinatriumpamidronat (1-6 mg/kg/dag)

störde råttors normala nedkomst (pre-partumdistress och fetotoxicitet). Dessa effekter (onormal fosterutveckling, förlängd nedkomst och minskad överlevnad för avkomman) orsakades troligen av en minskning av moderns serumkalciumnivåer.

Endast låga intravenösa doser har undersökts i dräktiga kaniner, på grund av maternell toxicitet, men den högsta använda dosen (1,5 mg/kg/dag) kopplades till ökad resorptionshastighet och minskad ossifiering. Man fann dock inga tecken på teratogenicitet.

Pamidronats toxicitet karakteriseras av direkta (cytotoxiska) effekter på organ med mycket riklig blodförsörjning, som magsäck, lungor och njurar. I djurstudier med intravenös infusion var lesioner i renala tubuli de framträdande och genomgående behandlingsbiverkningarna.

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Dagligt oralt dinatriumpamidronat var inte karcinogent i en 80-veckors och en 104-veckors studie på möss.

Dinatriumpamidronat uppvisade ingen gentoxisk aktivitet i sedvanliga analyser med avseende på genmutationer och kromosomskador.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Pamidronat bildar komplex med divalenta katjoner och ska inte tillsättas till kalciumhaltiga intravenösa lösningar.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Lösningar av dinatriumpamidronat är inte lösliga i lipofila näringslösningar, till exempel sojabönsolja.

6.3 Hållbarhet

I oöppnad injektionsflaska: 4 år.

Hållbarhet efter spädning i 5-procentig glukoslösning eller i 0,9-procentig natriumkloridlösning: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats vid förvaring i 96 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör den utspädda lösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid vid användning och förhållanden före användningen. Tiden ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädningen utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av ofärgat glas (Ph. Eur. typ 1) om 5 ml/10 ml/20 ml/30 ml med brombutylgummipropp (Ph. Eur. typ 1).

Förpackningsstorlekar:

1, 4 eller 10 injektionsflaskor med 5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Finns även som multiförpackningar med 4 förpackningar som vardera innehåller 1 injektionsflaska.

1, 4 eller 10 injektionsflaskor med 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Finns även som multiförpackningar med 4 förpackningar som vardera innehåller 1 injektionsflaska.

1, 4 eller 10 injektionsflaskor med 20 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Finns även som multiförpackningar med 4 förpackningar som vardera innehåller 1 injektionsflaska.

1, 4 eller 10 injektionsflaskor med 30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Finns även som multiförpackningar med 4 förpackningar som vardera innehåller 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Måste spädas med 5-procentig glukoslösning eller 0,9-procentig natriumkloridlösning före administrering.

Koncentrationen av dinatriumpamidronat i infusionslösningen skall inte överstiga 90 mg/250 ml.

Använd inte lösningen om den innehåller partiklar.

Eventuellt innehåll som återstår efter användning ska kasseras.

Pamifos 3 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning är endast avsett för engångsbruk.

Den utspädda lösningen ska kontrolleras visuellt och endast klar och i stort sett partikelfri lösning ska användas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20330

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 oktober 2004

Datum för den senaste förnyelsen: 09 mars 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-05-23