

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Pamidronatdinatrium Pfizer 3 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn.
Pamidronatdinatrium Pfizer 6 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn.
Pamidronatdinatrium Pfizer 9 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Pamidronatdinatrium Pfizer 3 mg/ml innrennslisþykkni, lausn, 5 ml og 10 ml innhalda 15 mg og 30 mg tvínatríumpamidrónat hvert um sig.

Pamidronatdinatrium Pfizer 6 mg/ml innrennslisþykkni, lausn, 10 ml innhalda 60 mg tvínatríumpamidrónat.

Pamidronatdinatrium Pfizer 9 mg/ml innrennslisþykkni, lausn, 10 ml innhalda 90 mg tvínatríumpamidrónat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (dauðhreinsað þykkni).

Tær, litlaus lausn, án sýnilegra agna.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við blóðkalsíumhækkun af völdum æxla.

Til að fyrirbyggja skemmdir á beinagrind (beinbrot vegna sjúkdóms, samfall hryggjarliða, geislun eða skurðaðgerðir á beinum, blóðkalsíumhækkun) hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum eða með mergæxli (multiple myeloma) með beinskemmdum, sem viðbót við sértæka æxlismeðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með Pamidronatdinatrium Pfizer skulu fá afhentan fylgiseðilinn og minnisspjaldið handa sjúklingum.

Skammtar

Eingöngu til innrennslis í bláæð.

Lyfjagjöf

Tvínatríumpamidrónat má aldrei gefa sem innspýtingu í einum skammti (bolus) (sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun). Þynna verður lausnina fyrir notkun (sjá hér á eftir) og gefa hana með hægu innrennslis.

Varðandi upplýsingar um samrýmanleika við innrennslislausnir, sjá kafla 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu.

Innrennslisþraði skal aldrei vera meiri en 60 mg/klst. (1 mg/mín.), og styrkur tvínatríumpamidrónats í innrennslislausninni skal ekki vera meiri en 90 mg/250 ml. Hjá sjúklingum þar sem skert nýrnastarfsemi hefur verið staðfest eða á henni leikur grunur (t.d. sjúklingum með kalsíumhækkun í blóði af völdum æxla eða með mergæxli) er mælt með að innrennslisþraði sé ekki meiri en 22 mg/klst. (sjá einnig “Skert nýrnastarfsemi”). Til þess að halda staðbundnum viðbrögðum á innrennslisstað í lágmarki skal koma holnál tryggilega fyrir í tiltölulega stórri bláæð. Stakan 90 mg skammt ber venjulega að gefa sem 2 klst. innrennsli í 250 ml af innrennslislausn.

Hjá sjúklingum með mergæxli og hjá sjúklingum með kalsíumhækkun í blóði af völdum illkynja æxla er hins vegar mælt með að ekki séu gefin meira en 90 mg í 500 ml á 4 klst. tímabili.

Börn

Engin klínísk reynsla er af notkun hjá börnum og unglíngum (<18 ára).

Blóðkalsíumhækkun af völdum æxla:

Mælt er með að leiðrétta vökvabúskap sjúklinga með 0,9% w/v saltlausn fyrir meðferð og meðan á henni stendur.

Sá heildarskammtur af tvínatríumpamidrónati sem nota skal í meðferðarlotu veltur á upphaflegum kalsíumgildum í sermi sjúklingsins. Eftirfarandi viðmiðunarreglur byggjast á klínískum upplýsingum um óleiðrétt kalsíumgildi. Hins vegar eiga skammtar á því bili sem greint er frá einnig við um kalsíumgildi sem leiðrétt hafa verið með tilliti til sermis eða albúmíns hjá sjúklingum þar sem vökvabúskapur hefur verið leiðréttur.

Upphaflegur styrkur kalsíum í sermi		Ráðlagður heildarskammtur
(mmól/lítra)	(mg %)	(mg)
allt að 3,0	allt að 12,0	15-30
3,0-3,5	12,0-14,0	30-60
3,5-4,0	14,0-16,0	60-90
>4,0	>16,0	90

Heildarskammtinn af tvínatríumpamidrónati má gefa annað hvort sem eitt innrennsli eða með endurteknu innrennsli í 2-4 daga í röð. Hámarksskammtur við hverja meðferðarlotu er 90 mg bæði í upphafsloftunni og við endurteknar lotur.

Marktæk lækkun á kalsíum í sermi sést venjulega 24-48 klst. eftir gjöf tvínatríumpamidrónats og eðlileg gildi nást venjulega innan 3 til 7 daga. Ef eðlileg kalsíumgildi í blóði nást ekki innan þess tíma má gefa annan skammt. Hversu lengi svörun endist getur verið mismunandi eftir sjúklingum, og endurtaka má meðferð hvenær sem kalsíumgildi í blóði hækka aftur. Klínísk reynsla til þessa bendir til þess að verkun tvínatríumpamidrónats geti minnkað eftir því sem meðferðarskiptum fjölga.

Mergæxli á III. stigi

Ráðlagður skammtur er 90 mg á fjögurra vikna fresti.

Beineýðandi meinvörp hjá sjúklingum með meinvörp í beinum sem tengjast brjóstakrabbameini

Ráðlagður skammtur er 90 mg á fjögurra vikna fresti. Einnig má gefa skammtinn með 3 vikna millibili á sama tíma og krabbameinslyfjameðferð ef þess er óskað.

Skert nýrnastarfsemi

Rannsóknir á lyfjahvörfum benda til að ekki sé nauðsynlegt að breyta skammti hjá sjúklingum með vægt (kreatínínúthreinsun 61 til 90 ml/mín) til í meðallagi (kreatínínúthreinsun 30 til 60 ml/mín) skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2 Lyfjahvörf). Hjá slíkum sjúklingum á innrennslisþraði ekki að fara yfir 90mg/4 klst (u.þ.b. 22 mg/klst).

Tvínatríumpamidrónat á ekki að gefa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) nema um sé að ræða lífshættulega blóðkalsíumhækkun af völdum æxla, vegna þess að ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun).

Eins og við á um önnur bisfosfónöt sem gefin eru í æð er mælt með því að fylgst sé með nýrnastarfsemi, t.d. með því að mæla kreatínín í sermi fyrir hvern skammt af tvínatríumpamidrónati. Hjá sjúklingum sem fá tvínatríumpamidrónat við meinvörpum í beinum eða mergæxla og sýna merki um versnandi nýrnastarfsemi á að gera hlé á meðferð með tvínatríumpamidrónati þar til nýrnastarfsemi er aftur orðin innan við 10% minni en við upphaf meðferðar. Þessar ráðleggingar byggjast á klínískri rannsókn, þar sem versnun á nýrnastarfsemi var skilgreind á eftirfarandi hátt:

- Hjá sjúklingum með eðlileg kreatínínigildi við upphaf meðferðar, aukning um 0,5 mg/dl.
- Hjá sjúklingum með óeðlileg kreatínínigildi við upphaf meðferðar, aukning um 1,0 mg/dl.

Skert lifrarstarfsemi

Rannsókn á lyfjahvörfum bendir til þess að ekki sé þörf skammtaaðlögunar hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta lifrarstarfsemi. Tvínatríumpamidrónat hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og því er ekki hægt að veita ráðleggingar fyrir þann sjúklingahóp (sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir pamidrónati, öðrum bisfosfónötum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Gefa skal pamidrónat undir yfirumsjón læknis sem aðstöðu hefur til að fylgjast með klínískum og lífefnafræðilegum verkunum.

Pamidrónat getur valdið ertingu í augum.

Aldrei má gefa pamidrónat í einum skammti (bolus) vegna þess að fram geta komið alvarleg staðbundin viðbrögð og bláæðabólga. Ávallt skal þynna lyfið og gefa það síðan með hægu innrennsli í bláæð (sjá kafla 4.2 Skammtar og lyfjagjöf).

Við upphafsmeðferð við of hárra kalsíumpéttni í blóði af völdum æxlis er nauðsynlegt að gefa vökva í æð til að viðhalda þvagmyndun. Viðhalda á vökvajafnvægi hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur, en forðast skal ofvökvun og er það einkum mikilvægt hjá sjúklingum sem fá þvagræsandi meðferð. Hjá sjúklingum með hjartasjúkdóma, einkum öldruðum, getur ofgjöf saltvatns hrint af stað hjartabilun (bilun vinstri slegils eða hjartabilun). Sótthiti (einkenni sem líkjast flensu) geta einnig stuðlað að slíkri versnun.

Hafa skal eftirlit með venjulegum mælistærðum sem tengjast hækkaðri kalsíumpéttni í blóði, þ.á m. kalsíum og fosfati í sermi, eftir að meðferð með tvínatríumpamidrónati er hafin.

Sjúklingar sem gengist hafa undir skurðaðgerð á skjaldkirtli geta haft sérstaka tilhneigingu til að fá blóðkalsíumskort vegna hlutfallslegs kalkvakaskorts.

Meta skal blóðhag með reglulegu millibili hjá sjúklingum sem haldnir eru blóðleysi, hvítfrumnafæð eða blóðflagnafæð.

Nýrnabilun

Gefið ekki pamídrónat með öðrum bisfosfónötum. Ef önnur kalsíumlækkandi lyf eru gefin samhliða pamídrónati getur af því hlotist marktæk kalsíumlækkun í blóði.

Bisfosfónöt, þ.m.t. tvínatríumpamídrónat, hafa verið tengd eitúráhrifum á nýru, sem koma fram sem versnun á nýrnastarfsemi og hugsanlega sem nýrnabilun. Tilkynnt hefur verið um versnun á nýrnastarfsemi sem þróast yfir í nýrnabilun sem krefst skilunar eftir upphafsskammt eða stakan skammt af tvínatríumpamídrónati. Ef nýrnastarfsemi versnar meðan á meðferð með pamídrónati stendur verður að hætta innrennsli. Greint hefur verið frá versnun nýrnastarfsemi (þ.m.t. nýrnabilun) eftir langvarandi meðferð með pamídrónati hjá sjúklingum með mergæxli. Hins vegar var undirliggjandi sjúkdómur einnig að ágerast og/eða samhliða fylgikvillar fyrir hendi og því hefur orsakasamband við pamídrónat ekki verið sannað. Vegna hættu á klínískt marktækri versnun á nýrnastarfsemi, sem getur leitt til nýrnabilunar, eiga stakir skammtar af tvínatríumpamídrónati ekki að vera stærri en 90 mg og fylgja á ráðleggingum varðandi innrennslistíma (sjá kafla 4.2 Skammtar og lyfjagjöf).

Tvínatríumpamídrónat er einkum skilið út um nýru (sjá kafla 5.2 Lyfjahvörf) og því getur hætta á aukaverkunum á nýru verið meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Tvínatríumpamídrónat á ekki að gefa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) nema um sé að ræða lífshættulega blóðkalsíumhækkun af völdum æxla, vegna þess að ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta. Í slíkum tilvikum, skal nota pamídrónat með varúð og fylgjast vandlega með nýrnastarfsemi.

Kanna skal hefðbundin mæligildi á rannsóknarstofu (kreatínín í sermi og þvagefni í blóði; BUN) og klínísk mæligildi á nýrnastarfsemi hjá sjúklingum fyrir hvern skammt af tvínatríumpamídrónati, einkum þeim sem fá oft endurtekið innrennsli pamídrónats á löngum tíma, og þeim sem hafa nýrnasjúkdóm fyrir eða hafa tilhneigingu til skertrar nýrnastarfsemi (t.d. sjúklingum með mergæxli og/eða blóðkalsíumhækkun af völdum æxla). Einnig skal fylgjast vandlega með vökvajafnvægi (þvagframleiðslu, daglegri þyngd).

Lifrabíun

Tvínatríumpamídrónat hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrabíun og því er ekki hægt að veita ráðleggingar fyrir þann sjúklingahóp (sjá kafla 4.2 Skammtar og lyfjagjöf).

Uppbótarmeðferð með kalsíum og D-vítamíni

Ef kalsíumþéttni í blóði er ekki aukin á að gefa sjúklingum með meinvörp í beinum, einkum beineyðandi, eða mergæxli, sem eiga á hættu að skorta kalsíum eða D-vítamín, kalsíum og D-vítamín til inntöku til að minnka hættu á of lítilli kalsíumþéttni í blóði.

Beindrep í kjálka

Hjá sjúklingum sem fengið hafa pamídrónat í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur mjög sjaldan verið greint frá beindrepi í kjálka.

Ekki skal hefja meðferð eða nýja meðferðarlotu hjá sjúklingum sem eru með opin sár í mjúkvefjum í munni nema í neyðartilvikum.

Mælt er með skoðun hjá tannlækni með viðeigandi fyrirbyggjandi tannlækningum og að áhætta og ávinningur séu metin hjá hverjum og einum áður en meðferð með bisfosfónötum er hafin hjá sjúklingum sem hafa þessa áhættuþætti.

Hafa skal í huga eftirfarandi áhættuþætti við mat á hættu einstaklings til að frá beindrep í kjálka:

- Virkni bisfosfónats (meira áhætta með efnasamböndum með meiri virkni), lyfjagjöf (meiri áhætta þegar lyfið er gefið framhjá meltingarvegi) og uppsafnaðir skammtar af bisfosfónati
- Krabbamein, fylgikvillar (t.d. blóðleysi, storkukvillar, sýking), reykingar
- Samhliðameðferðir: lyfjameðferð við krabbameini, æðamyndunarhemlar (sjá kafla 4.5), geislameðferð í hálsi og höfði, barksterar
- Saga um tannsjúkdóm, slæma munnhirðu, tannholdssjúkdóm, tannaðgerðir með inngrípi (t.d. tanndráttur) og gervitennur sem passa illa

Hvetja skal alla sjúklinga til að viðhalda góðri munnhirðu, fara í reglulega skoðun til tannlæknis og tilkynna strax um einkenni frá munni, til dæmis lausar tennur, sársauka, bólgu, sár sem gróa ekki eða útferð meðan á meðferðinni með Pamidronatdínatrium Pfizer stendur. Meðan á meðferð stendur skal aðeins gera tannaðgerðir með inngrípi að vel athuguðu máli og forðast þær nálægt lyfjagjöf með pamidronati.

Hjá sjúklingum sem fá beindrep í kjálka á meðan þeir fá meðferð með bisfosfónati getur tannaðgerð valdi versnun sjúkdómsins. Ekki liggja fyrir nein gögn um það hvort hlé á meðferð með bisfosfónati dragi úr líkum á beindrepi í kjálka hjá sjúklingum sem þurfa að fara í tannaðgerð.

Meðferðaráætlun fyrir sjúklinga sem fá beindrep í kjálka þarf að gera í náinni samvinnu meðferðarlæknisins og tannlæknis eða tannskurðlækni með sérþekkingu á beindrepi í kjálka.

Íhuga skal tímabundna stöðvun pamidronatmeðferðar þar til sjúkdómurinn hverfur og dregið hefur úr áhættuþáttum sem ýta undir hann þar sem það er hægt.

Beindrep í hlust

Skýrt hefur verið frá beindrepi í hlust við notkun bisfosfónata, einkum í tengslum við langtímameðferð. Hugsanlegir áhættuþættir fyrir beindrepi í hlust eru meðal annars notkun stera og krabbameinslyfjameðferð og/eða staðbundnir áhættuþættir svo sem sýking eða áverki. Hafa skal í huga hugsanlegt beindrep í hlust hjá sjúklingum sem nota bisfosfónöt og fá einkenni frá eyra þ.m.t. langvinnar sýkingar í eyra.

Verkir í stoðkerfi

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um alvarlega og stundum vinnuhamlandi verki í beinum, liðum og/eða vöðvum hjá sjúklingum sem taka bisfosfónöt. Slíkar tilkynningar hafa þó verið fátíðar. Tvínatríumpamidronat innrennslislyf tilheyrir þessum lyfjaflokki. Tími þar til vart verður við einkenni er breytilegur, frá einum degi upp í nokkra mánuði frá því að meðferð með lyfinu hefst. Hjá flestum sjúklingum hurfu einkenni eftir að meðferð var hætt. Hjá hópi sjúklinga komu einkenni fram á ný þegar sama lyf, eða annað bisfosfónat, var gefið aftur.

Óvanaleg lærleggsbrot

Greint hefur verið frá óvanalegum brotum á lærlegg, neðan lærhnútu og á leggpípu við meðferð með bisfosfónötum, einkum hjá sjúklingum sem fá langtímameðferð við beinþynningu.

Þessi þverbrot eða stuttu skábrot geta komið fram hvar sem er á lærlegg, frá svæðinu undir minni lærhnútu til rétt ofan við hnjákolla. Brot þessi verða við lágmarks eða enga áverka og sumir sjúklingar hafa fundið fyrir verkjum í læri eða nára, sem oft líkjast þeim sem koma fram við álagsbrot, vikum og upp í mánuðum áður en sjálft lærbrotið kemur fram. Brotin eru oft báðum megin og því skal skoða hinn lærlegginn hjá sjúklingum sem fá meðferð með bisfosfónötum og hafa lærleggsbrotnað. Einnig hefur verið greint frá því að brotin virðast gróa illa. Meta skal með reglulegum hætti hvort hætta eigi meðferð með bisfosfónötum hjá sjúklingum sem grunur leikur á að hafi óvanalegt lærleggsbrot, byggt á ávinningi og áhættu í hverju tilviki.

Meðan á meðferð með bisfosfónötum stendur, skal ráðleggja sjúklingum að greina frá hvaða verk sem er í læri, mjöðm eða nára og meta hvort um geti verið að ræða óvanalegt lærleggsbrot hjá sérhverjum sjúklingi sem fær slík einkenni.

Ekki er mælt með að nota pamídrónat á meðgöngu.

Börn

Engin klínísk reynsla er af notkun pamídrónats hjá börnum og unglíngum (<18 ára).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hámarksskammti (90 mg), þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Skammturinn af natríum verður hins vegar stærri ef venjuleg saltlausn (0,9% w/v natríumklóríðlausn) er notuð til þynningar Pamídrónatínatrium Pfizer áður en það er gefið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis notkun með öðrum bisfosfónötum, öðrum lyfjum sem lækka kalsíum í blóði (antihypercalcemic agents) og kalsítóníni getur leitt til kalsíumlækkunar í blóði með þeim sjúkdómseinkennum sem henni fylgja (óeðlilegri skynjun, kalkstjafa, lágum blóðþrýstingi).

Hjá sjúklingum með alvarlega blóðkalsíumhækkun hefur pamídrónat verið gefið með góðum árangri bæði með kalsítóníni og mífthramýcíní til að flýta fyrir eða auka kalsíumlækkandi verkun.

Vegna þess að pamídrónat binst beini, gæti það fræðilega séð truflað beinaskönnun. Tvínatríumpamídrónat hefur verið gefið samhliða algengum lyfjum gegn æxlum án marktækra milliverkana.

Gæta skal varúðar þegar tvínatríumpamídrónat er gefið ásamt öðrum lyfjum sem hafa eituráhrif á nýru.

Gæta skal varúðar þegar pamídrónat er gefið með lyfjum sem hamla æðamyndun, vegna þess að aukin tíðni beindreps í kjálka hefur komið fram hjá sjúklingum sem hafa fengið þessi lyf samhliða.

Hjá sjúklingum með mergæxli getur hætta á röskun á nýrnastarfsemi aukist ef tvínatríumpamídrónat er gefið ásamt thalídomíði.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engin fullnægjandi gögn liggja fyrir um notkun pamídrónats hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa ekki leitt í ljós ótvíræðar vísbendingar um vansköpunarvaldandi áhrif. Vegna lyfjafræðilegra áhrifa sinna á kalsíumjafnvægi getur pamídrónat haft í för með sér hættu fyrir fóstur/nýbura. Þegar lyfið er gefið allt meðgöngutímabilið hjá dýrum getur það valdið truflun á beinmyndun, einkum í löngum beinum, sem hefur í för með sér skekkju.

Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt og því á ekki að gefa þunguðum konum pamídrónat nema ef um sé að ræða lífshættulega hækkun kalsíums í blóði.

Brjóstagjöf

Mjög takmörkuð reynsla bendir til að pamídrónat berist í brjóstmjólk í magni sem er undir greinanlegum mörkum. Vegna þess að aðgengi um munn er auk þess lítið, er heildarupptaka pamídrónats hjá ungbarni á brjósti ekki líkleg. Vegna mjög takmarkaðrar reynslu og hugsanlegra verulegra áhrifa pamídrónats á beinmyndun, er brjóstagjöf þó ekki ráðlögð meðan á meðferð stendur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vara ber sjúklinga við að svefndrungi og/eða sundl geta fylgt innrennsli tvínatríumpamídrónats. Í slíkum tilvikum skal ekki aka, nota hugsanlega hættulegar vélar eða sinna störfum þar sem skert árvekni getur haft hættu í för með sér.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir af tvínatríumpamidróinati eru venjulega vægar og skammvinnar. Algengustu aukaverkanir eru einkennalaus lækkun kalsíums í blóði, flensulík einkenni og sótthiti (aukning á líkamshita um 1°C-2°C sem getur varað í allt að 48 klst.). Sótthitinn hverfur venjulega af sjálfu sér og krefst ekki meðferðar. Bráð “flensulík” viðbrögð koma venjulega einungis fram við fyrsta innrennsli pamidróinats. Kalsíumlækkun í blóði sem veldur einkennum er algeng.

Einnig eru tilvik um staðbundna bólgu í mjúkvefjum á innrennslisstað, einkum þegar notaður er stærsti skammtur. Tilkynnt hefur verið um sjaldgæf tilfelli af beinvefsdrepi sem herjar einkum á kjálka (sjá kafla 4.4 “Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun”).

Áætluð tíðni: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tilkynnt var um eftirtaldar aukaverkanir í klínískum rannsóknum á pamidróinati og eftir markaðssetningu lyfsins.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra:

Koma örsjaldan fyrir: Endurvakning áblásturs (*Herpes simplex*) og ristils (*Herpes zoster*).

Blóð og eitlar:

Algengar: Blóðleysi, blóðflagnafæð, eitilfrumnafæð.

Koma örsjaldan fyrir: Hvítfrumnafæð.

Ónæmiskerfi:

Sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmi, berkjukrampi (mæði), ofsabjúgur (angioneurotic edema) (Quincke's bjúgur).

Koma örsjaldan fyrir: Ofnæmislost.

Efnaskipti og næring:

Mjög algengar: Kalsíumlækkun í blóði, fosfatlækkun í blóði.

Algengar: Kalíumlækkun í blóði, magnesíumlækkun í blóði.

Koma örsjaldan fyrir: Kalíumhækkun í blóði, natríumhækkun í blóði.

Taugakerfi:

Algengar: Kalsíumlækkun í blóði með einkennum (óeðlileg skynjun, kalkstjarfi), höfuðverkur, svefnleysi, svefnþungi.

Sjaldgæfar: Krampar, óróleiki, sundl, svefnhöfgi.

Koma örsjaldan fyrir: Rugl, sjónrænar ofskynjanir.

Tíðni ekki þekkt: Falskt heilaæxli.

Augu:

Algengar: Tárubólga

Sjaldgæfar: Æðahjúpsbólga (lithimnubólga, litu- og brárleggjarbólga (iridocyclitis))

Koma örsjaldan fyrir: Hvítubólga, grunn hvítuhýðisbólga, , gulsýni.

Tíðni ekki þekkt: Augntóttarbólga (orbital inflammation).

Eyru og völungarhús:

Koma örsjaldan fyrir: Beindrep í hlust (aukaverkun tengd lyfjaflokki bisfosfónata).

Hjarta:

Koma örsjaldan fyrir: Bilun í vinstri slegli (mæði, lungnabjúgur), hjartabilun (bjúgur) vegna vökvæðisbrotunar.

Tíðni ekki þekkt: Gáttatif.

Æðar:

Algengar: Háþrýstingur
Sjaldgæfar: Lágþrýstingur.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:

Koma örsjaldan fyrir: Andnauðarheilkenni fullorðinna (ARDS), millivefslungnakvilli.

Meltingarfæri:

Algengar: Ógleði, uppköst, lystarleysi, kviðverkir, niðurgangur, hægðatregða, magabólga.
Mjög sjaldgæfar: Meltingartruflanir.

Húð og undirhúð:

Algengar: Útbrot.
Sjaldgæfar: Kláði.

Stoðkerfi og bandvefur:

Algengar: Skammvinnir beinverkir, liðverkir, vöðvaverkir, almennir verkir.
Sjaldgæfar: Vöðvakrampar, beinvefsdrep.
Tíðni ekki þekkt: Beindrep í kjálka

Beindrep í kjálka

Tilkynnt hefur verið um beindrep (í kjálka), aðallega hjá krabbameinssjúklingum sem eru meðhöndlaðir með lyfjum sem hamla uppsogi beina, svo sem Pamidronatdinatrium Pfizer (sjá kafla 4.4). Margir þessara sjúklinga fengu einnig lyfjameðferð við krabbameini og barkstera og sýndu merki um staðbundna sýkingu þar með talið bein- og mergbólgu. Meirihluti tilkynntra tilvika á við krabbameinssjúklinga sem höfðu látið draga úr sér tönn eða farið í aðrar tannaðgerðir.

Nýru og þvægfæri:

Sjaldgæfar: Bráð nýrnabilun.
Mjög sjaldgæfar: Staðbundið nýrahnöðrahersli í geira (focal segmental glomerulosclerosis), þ.m.t. samfallsafbrigði (collapsing variant), nýrunga heilkenni.
Koma örsjaldan fyrir: Blóðmiga, versnun nýrnasjúkdóms sem fyrir er, nýrnapiplu röskun, píplu millivefsbólga nýra (tubulointerstitial nephritis), nýrahnöðra kvilli (glomerulonephropathy).

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Mjög algengar: Sótthiti og flensulík einkenni, stundum með lasleika, kuldahrolli, þreytu og andlitsroða.
Algengar: Viðbrögð á stungustað (sársauki, roði, bólga, herslismyndun, bláæðabólga, segabláæðabólga).

Rannsóknaniðurstöður:

Algengar: Aukning á kreatíníni í sermi
Sjaldgæfar: Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum, aukning á þvægfni í sermi.

Margar þessara aukaverkana hafa verið tengdar undirliggjandi sjúkdómi.

Þegar áhrif zoledrónsýru (4 mg) og pamidronats (90 mg) voru borin saman í einni klínískri rannsókn, var fjöldi gáttartitrings aukaverkana hærrí hjá pamidronat hópnum (12/556, 2,2%) heldur en hjá zoledrónsýru hópnum (3/563, 0,5%). Í klínískum rannsóknum þar sem rannsakaðir voru sjúklingar með beinþynningu eftir tíðahvörf hefur áður komið í ljós að tíðni gáttartitrings sem er alvarleg aukaverkun eykst hjá sjúklingum sem fá meðferð með zoledrónsýru (5 mg) samanborið við lyfleysu (1,3% samanborið við 0,6%). Verkun á bak við aukna tíðni gáttartitrings í tengslum við zoledrónsýru og pamidronat meðferð er óþekkt.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um eftirtaldar aukaverkanir (sjaldgæfar): Tilfelli beinvefsdreps (aðallega í kjálka), einkum hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með bisfosfónötum. Margir höfðu einkenni staðbundinnar bólgu að meðtalinni bein- og mergbólgu. Meirihluti tilkynninga á við krabbameinssjúklinga eftir tanndrátt eða aðrar tannaðgerðir. Bein- og mergbólga í kjálka hefur

fjölþætta og vel skilgreinda áhættuþætti þ.m.t. greining á krabbameini, samtímis meðferðir (t.d. lyfjameðferð, geislameðferð, barksterar) og sjúklegt ástand (t.d. blóðleysi, storkukvillar, sýking, fyrirliggjandi sjúkdómar í munni). Þótt ekki sé hægt að ákvarða að um orsakasamband sé að ræða, er hyggilegt að forðast tannaðgerðir þar sem bati getur dregist á langinn (sjá kafla 4.4). Gögn benda til aukinnar tíðni tilkynninga um beindrep í kjálka við tiltekna tegundir krabbameins (langt gengið brjóstakrabbamein, mergæxli).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum (tíðni: mjög sjaldgæfar): Óvanaleg lærleggsbrot fyrir neðan minni lærhnútu og á leggþípu (aukaverkun við notkun lyfja í flokki bisfosfónata).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun pamidrónats.

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fengið hafa stærri skammta en þá sem ráðlagðir eru. Komi til klínískt marktækrar kalsíumlækkunar í blóði með náladofa, kalkstjarfa og lágþrýstingi, er unnt að koma ástandinu í eðlilegt horf með innrennsli kalsíumglúkónats. Ekki er búist við bráðri kalsíumlækkun í blóði þegar notað er pamidrónat vegna þess að kalsíumgildi í plasma lækka smám saman í nokkra daga eftir meðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf sem hafa áhrif á beinmyndun – bisfosfónöt.

ATC flokkur: M05B A03

Tvínatríumpamidronat er öflugur hemill á beinauppsog beinátfrumna. Það binst tryggilega við hýdroxýapatítkristalla og hamlar myndun og sundurliðun slíkra kristalla *in vitro*. Hindrun beinauppsogs beinátfrumna *in vivo* gæti að minnsta kosti að hluta til verið vegna þess að lyfið binst við steinefni í beinum.

Pamidronat dregur úr aðgengi forvera beinátfrumna að beininu. Hins vegar virðast staðbundin og bein áhrif beinbundinna bisfosfónata gegn uppsogi vera ríkjandi verkunarmáti *in vitro* og *in vivo*.

Með tilraunum hefur verið sýnt fram á að pamidrónat hamlar beineyðingu af völdum æxla þegar það er gefið á undan eða á þeim tíma sem æxlisfrumur setjast að í beinum. Lífefnafræðilegar breytingar, sem gefa til kynna hamlandi áhrif tvínatríumpamidronats á blóðkalsíumhækkun af völdum æxla, einkennast af lækkun á kalsíum og fosfati í sermi og í kjölfarið minnkun á útskilnaði kalsíums, fosfats og hýdroxýprólíns í þvagi.

Blóðkalsíumhækkun getur leitt til rúmmálsþurrðar utanfrumuvökva og minnkunar á gauklasíunarhraða (GFR). Með því að stýra kalsíumhækkun í blóði bætir tvínatríumpamidronat GFR og lækkar hækkun kreatínínildis í sermi flestra sjúklinga.

Klínískar rannsóknir meðal sjúklinga með brjóstakrabbamein sem gangast undir krabbameinslyfjameðferð og hafa aðallega beineyðandi beinmeinvörp eða sjúklingum með mergæxli á III. stigi með tengdum beineyðingarskemmdum leiddu í ljós að tvínatríumpamidronat hindraði eða

tafði skemmdir á beinagrind (vegna kalsíumhækkunar í blóði, beinbrota, geislameðferðar, skurðaðgerðar á beini, þrýstings á mænu) og minnkaði beinverki.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög:

Tvínatríumpamidrónat er gefið með innrennsli í bláæð. Samkvæmt skilgreiningu hefur allt lyfið verið frásogað við lok innrennslis.

Dreifing:

Styrkur pamidrónsats í plasma rís hratt eftir að innrennsli er hafið og fellur hratt þegar innrennsli er hætt. Helmingunartími í plasma er um 0,8 klst. Stöðugur styrkur næst því með innrennsli sem varir lengur en um það bil 2-3 klst. Hámarksstyrkur pamidrónsats í plasma sem nemur u.þ.b. 10 nmól/ml næst eftir innrennsli 60 mg sem varir 1 klst., og úthreinsun úr plasma er u.þ.b. 180 ml/mín.

Hjá dýrum og mönnum situr svipað hlutfall skammtsins eftir í líkamanum eftir hvern skammt af tvínatríumpamidróinati. Uppsöfnun pamidrónsats í beini takmarkast því ekki af burðargetu og veltur eingöngu á uppsöfnuðum heildarskammti sem gefinn er. Það hlutfall pamidrónsats í blóði sem bundið er plasmapróteinum er fremur lítið (u.þ.b. 54%) og eykst þegar kalsíumstyrkur er óeðlilega hækkaður.

Brotthvarf:

Brotthvarf pamidrónsats virðist ekki vera með umbrotum (biotransformation).

Eftir gjöf innrennslislyfs endurheimtast 20-55% af skammtinum í þvagi sem óbreytt pamidrónat innan 72 klst. Innan tímamarka tilrauna varðveitast eftirstöðvar skammtsins í líkamanum.

Það hlutfall skammtsins sem varðveitist í líkamanum er bæði óháð skammtinum (á bilinu frá 15-180 mg) og innrennslisraða (á bilinu 1,25-60 mg/klst).

Við könnun á brotthvarfi pamidrónsats í þvagi koma í ljóst tvö útskilnaðarþrep sem reynast hafa helmingunartíma u.þ.b. 1,6 og 27 klst. Nýrnaúthreinsun reynist vera u.þ.b. 54 ml/mín. Og tilhneiging er til að nýrnaúthreinsun sýni fylgni við kreatínínúthreinsun.

Sérkenni hjá sjúklingum

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (þ.m.t. alvarlega) var ekki greint frá uppsöfnun pamidrónsats í plasma sem leiddi til klínískra aukaverkana. Því er ekki talið nauðsynlegt að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, hversu alvarleg sem hún er (en hins vegar er reynsla af notkun hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi takmörkuð (sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun og 4.2 Skammtar og lyfjagjöf)).

Lyfjahvarfarannsókn sem gerð var hjá hópi krabbameinssjúklinga sýndi engan mun á AUC fyrir pamidrónat í plasma milli sjúklinga sem höfðu eðlilega nýrnastarfsemi og sjúklinga með milda til meðal alvarlega nýrnaskerðingu. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.), var AUC fyrir pamidrónat u.þ.b. þrisvar sinnum stærra en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun > 90 ml/mín.).

Lyfjahvarfarannsóknir benda til þess að ekki sé nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, hversu alvarleg sem hún er. Þar til aflað hefur verið frekari reynslu er ráðlagt að hraði innrennslis sé að hámarki 22 mg/klst. hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Úthreinsun pamidrónsats í lifur og með umbrotum er óveruleg. Því er ekki búist við að skerðing á lifrastarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf tvínatríumpamidrónsats. Þar af leiðir að tvínatríumpamidrónat sýnir litla tilhneingingu til lyfjamilliverkana bæði hvað varðar umbrot og próteinbindingu (sjá hér að framan).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Sýnt hefur verið fram á að pamidrónat fer yfir fylgju hjá þunguðum rottum og safnast upp í beinum fóstura á svipaðan hátt og sést hefur hjá fullorðnum dýrum. Sýnt hefur verið fram á að

tvínatríumpamidrónat eykur lengd meðgöngu og fæðingar hjá rottum, sem leiðir til aukinnar dánartíðni unga. Stórir skammtar sem voru gefnir í bláæð hjá þunguðum rottum tengdust eituráhrifum á móður og þroskafrávikum hjá fósturum (fósturbjúgur og styttri bein) og skertri beinmyndun. Þessi áhrif stöfuðu líklega af lækkaðri þéttni kalsíums í sermi móður. Hjá þunguðum kaninum sást aukinn endurupptökumhraði og skert beinmyndun, en ekki vanskapandi áhrif, við skammta sem valda eituráhrifum á móður.

Þegar lyfið var gefið í bláæð í dýrarannsóknnum voru skemmdir á nýrnápíplum áberandi og algengar aukaverkanir af meðferðinni.

Pamidrónat sýndi engin krabbameinsvaldandi áhrif í langvarandi rannsóknum á rottum og músum.

Pamidrónat sýndi engar eiturverkanir á erfðæfni í rannsóknum á framköllun stökkbreytinga.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Fosfórsýra
Natríumhýdroxíðlausn
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Pamidrónat myndar efnasambönd með tvígildum katjónum og skal ekki bæta því í innrennislislausnir sem innihalda kalsíum.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Eftir þynningu: Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir blöndun í 0,9% saltlausn og 5% glúkósalausn í 24 klst. við geymslu við 2°C-8°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ber að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og aðstæður eftir blöndun, áður en lyfið er gefið, á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C-8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Eftir þynningu – sjá kafla 6.3

6.5 Gerð íláts og innihald

Pamidronatdinatrium Pfizer 3 mg/ml:

5 ml hettuglös úr gagnsæju gleri í pakkningum með 5 hettuglösum

5 ml hettuglös úr gagnsæju gleri í pakkningum með 4 x (5 x 5 ml) hettuglösum

10 ml hettuglös úr gagnsæju gleri í pakkningum með 1 hettuglasi

10 ml hettuglös úr gagnsæju gleri í pakkningum með 4 x (1 x 10 ml) hettuglösum

Pamidronatdinatrium Pfizer 6 mg/ml og 9 mg/ml:

10 ml hettuglös úr gagnsæju gleri í pakkningum með 1 hettuglasi

10 ml hettuglös úr gagnsæju gleri í pakkningum með 4 x (1 x 10 ml) hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Nauðsynlegt er að þynna fyrir gjöf. Varðandi upplýsingar um samrýmanleika við innrennslislausnir, sjá kafla 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu.

Styrkur tvínatríumpamidrónats í innrennslislausninni má ekki vera meiri en 90 mg/250 ml.

Einungis skal nota tærar lausnir sem eru lausar við agnir.

Einnota. Farga skal ónotaðri lausn.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Pamidronatdinatrium Pfizer 3 mg/ml: IS/1/05/008/01
Pamidronatdinatrium Pfizer 6 mg/ml: IS/1/05/008/02
Pamidronatdinatrium Pfizer 9 mg/ml: IS/1/05/008/03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. apríl 2005.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. janúar 2007.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

28. ágúst 2024.