

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale

Pamidronato disodico Pfizer 3mg/ml Concentrato per Soluzione per Infusione
Pamidronato disodico Pfizer 6mg/ml Concentrato per Soluzione per Infusione
Pamidronato disodico Pfizer 9mg/ml Concentrato per Soluzione per Infusione

2. Composizione qualitativa e quantitativa

Pamidronato disodico Pfizer 3 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 5 ml e 10 ml contengono rispettivamente 15 mg e 30 mg di pamidronato disodico.

Pamidronato disodico Pfizer 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 10 ml contiene 60 mg di pamidronato disodico.

Pamidronato disodico Pfizer 9 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 10 ml contiene 90 mg di pamidronato disodico.

Eccipienti con effetto noto: idrossido di sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere la sezione 6.1

3. Forma farmaceutica

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)

Soluzione trasparente, incolore, senza particelle visibili.

4. Informazioni cliniche

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipercalcemia neoplastica.

Prevenzione degli eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all'osso, ipercalcemia) in pazienti affetti da tumore della mammella con metastasi ossee o mieloma multiplo con lesioni ossee, in aggiunta al trattamento specifico del tumore.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

I pazienti trattati con Pamidronato disodico Pfizer devono ricevere il foglio illustrativo e la scheda di promemoria per il paziente.

Posologia

Da utilizzare solo per infusione endovenosa.

Modo di somministrazione

Il pamidronato disodico non deve mai essere somministrato mediante iniezione in bolo (vedere 4.4 Avvertenze Speciali e Precauzioni d'Impiego). La soluzione deve essere diluita prima dell'uso (vedere oltre) e deve essere somministrata mediante infusione lenta.

Per le informazioni relative alla compatibilità con le soluzioni infusionali, vedere la sezione 6.4 Precauzioni speciali per la conservazione.

La velocità d'infusione non deve mai superare i 60 mg/ora (1 mg/min.), e la concentrazione di pamidronato disodico nella soluzione infusionale non deve essere maggiore di 90 mg/250ml. Nei pazienti, con compromissione della funzionalità renale accertata o presunta, (p.es. nei

soggetti affetti da ipercalcemia neoplastica o da mieloma multiplo) si raccomanda di non superare una velocità d'infusione di 22 mg/ora (vedere anche "Compromissione della funzionalità renale"). Per minimizzare le reazioni locali nel sito d'iniezione, la cannula deve essere inserita con cura in una vena relativamente grande. Una dose singola di 90 mg normalmente deve essere somministrata come infusione di 2 ore in 250ml di soluzione per infusione. Tuttavia, nei pazienti con mieloma multiplo e con ipercalcemia da tumori maligni si raccomanda di non somministrare più di 90 mg in 500 ml in un lasso di tempo di 4 ore.

Popolazione pediatrica

Non vi è esperienza clinica nella popolazione pediatrica e negli adolescenti (< 18 anni).

Ipercalcemia neoplastica:

Si raccomanda di reidratare i pazienti con soluzione di cloruro di sodio 0,9% p/v prima e durante il trattamento.

La dose totale di pamidronato disodico da utilizzare per ciclo di trattamento dipende dai livelli iniziali di calcemia del paziente. Le seguenti linee guida sono state elaborate da dati clinici basati su valori non corretti di calcemia; tuttavia, lo stesso intervallo di dosi può essere utilizzato per valori di calcemia corretti in base alle proteine sieriche o all'albumina in pazienti reidratati.

Calcemia iniziale		Dose totale raccomandata
(mmol/litro)	(mg %)	(mg)
fino a 3,0	fino a 12,0	15 - 30
da 3,0 a 3,5	da 12,0 a 14,0	30 - 60
da 3,5 a 4,0	da 14,0 a 16,0	60 - 90
>4,0	>16,0	90

La dose totale di pamidronato disodico può essere somministrata sia in un'unica infusione, sia mediante infusioni multiple per 2 - 4 giorni consecutivi. La massima dose per ciclo di trattamento è di 90 mg, sia per la somministrazione iniziale sia per quelle ripetute.

Generalmente si osserva una significativa diminuzione della calcemia dopo 24-48 ore dalla somministrazione di pamidronato disodico con normalizzazione dei valori entro 3-7 giorni. Può essere somministrata una dose aggiuntiva se non si ottiene una normocalcemia in questo lasso di tempo. La durata della risposta può variare da paziente a paziente, e il trattamento può essere ripetuto qualora ricorra ipercalcemia. L'esperienza clinica ad oggi suggerisce che l'efficacia del pamidronato disodico può diminuire all'aumentare dei trattamenti.

Mieloma multiplo stadio III

La dose raccomandata è di 90 mg ogni 4 settimane.

Lesioni osteolitiche nelle metastasi ossee associate al cancro della mammella

La dose raccomandata è di 90 mg ogni 4 settimane. Se necessario, la dose può essere somministrata anche ad intervalli di 3 settimane così da coincidere con la chemioterapia.

Compromissione della funzionalità renale

Gli studi di farmacocinetica indicano che non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve (clearance della creatinina 61 - 90 ml/min) a moderata (clearance della creatinina 30 - 60 ml/min) (vedere 5.2 Proprietà Farmacocinetiche). In questi pazienti, la velocità di infusione non deve superare i 90 mg/4 h (all'incirca 22 mg/h).

Pamidronato disodico non deve essere somministrato a pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30ml/min) salvo i casi in cui l'ipercalcemia indotta dal tumore metta a rischio la vita e i benefici siano maggiori del rischio potenziale (vedere 4.4 Avvertenze Speciali e Precauzioni d'impiego).

Come per gli altri bisfosfonati e.v., si raccomanda il monitoraggio renale, ad esempio, prima di ogni dose di pamidronato disodico, misurare la creatinemia. Nei pazienti trattati con pamidronato disodico per metastasi ossee o per mieloma multiplo che mostrano un evidente deterioramento della funzionalità renale, il trattamento con pamidronato disodico deve essere sospeso fino a ripristino della funzionalità renale entro i valori basali del 10%. Tale raccomandazione si basa su uno studio clinico in cui il deterioramento renale veniva definito come segue:

- Per i pazienti con valori basali di creatinina normale, aumento di 0,5 mg/dl.
- Per i pazienti con valori anormali di creatinina, aumento di 1,0 mg/dl.

Insufficienza epatica:

Uno studio di farmacocinetica ha indicato che non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata. Il pamidronato disodico non è stato studiato nei pazienti con grave insufficienza epatica, pertanto non possono essere formulate raccomandazioni specifiche in tali pazienti (vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al pamidronato, o ad altri bisfosfonati o agli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generale

Il pamidronato deve essere somministrato sotto il controllo di un medico attrezzato per il monitoraggio degli effetti clinici e biochimici.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose massima (90 mg), cioè è essenzialmente 'privo di sodio'.

Il pamidronato può causare irritazione oculare.

Il pamidronato non deve mai essere somministrato mediante iniezione in bolo, poiché può provocare gravi reazioni locali e tromboflebiti. Il farmaco deve sempre essere diluito e somministrato mediante infusione endovenosa lenta (vedere 4.2 Posologia e modalità di somministrazione).

È essenziale, nel trattamento dell'ipercalcemia secondaria a tumore, che l'idratazione endovenosa sia istituita per mantenere la diuresi. I pazienti devono essere idratati in maniera adeguata per tutta la durata del trattamento evitando la sovraidratazione; questo è particolarmente importante nei pazienti in trattamento con diuretici. Nei pazienti con malattia cardiaca, in particolare gli anziani, il sovraccarico di sodio potrebbe precipitare lo scompenso

cardiaco (insufficienza ventricolare sinistra o scompenso cardiaco congestizio). La febbre (sintomi simil influenzali) può contribuire a questo deterioramento.

I parametri metabolici dell'ipercalcemia standard compreso il calcio e il fosforo sierici devono essere monitorati dopo l'inizio della terapia con pamidronato disodico.

I pazienti sottoposti a chirurgia tiroidea possono essere particolarmente suscettibili allo sviluppo di ipocalcemia secondario a ipoparatiroidismo relativo.

I pazienti con anemia, leucopenia o trombocitopenia devono essere sottoposti a controlli ematologici regolari.

Insufficienza renale

Non somministrare il pamidronato insieme ad altri bisfosfonati. L'utilizzo combinato del pamidronato con altri farmaci che abbassano il livello del calcio, può provocare una notevole ipocalcemia.

I bisfosfonati, compreso il pamidronato disodico, sono stati associati a tossicità renale che si manifesta come un deterioramento della funzione renale e potenziale insufficienza renale. Il deterioramento renale, la progressione in insufficienza renale e la dialisi sono state segnalate nei pazienti dopo la dose iniziale o dopo dose singola di pamidronato disodico. Se si riscontra un deterioramento della funzione renale nel corso della terapia con pamidronato disodico, l'infusione deve essere sospesa. Il deterioramento della funzione renale (che comprende l'insufficienza renale) è stato segnalato dopo trattamento a lungo termine con pamidronato nei pazienti con mieloma multiplo. Tuttavia, il progredire della malattia sottostante e/o la presenza di complicanze concomitanti non permettono di comprovarne il rapporto causale con il pamidronato.

A causa del rischio di deterioramento clinico significativo della funzione renale che potrebbe progredire a insufficienza renale, i dosaggi singoli di pamidronato disodico non devono superare i 90 mg, rispettando i tempi di infusione raccomandati (vedere 4.2, Posologia e modo di somministrazione).

Il pamidronato disodico viene escreto intatto principalmente dai reni (vedere 5.2, Proprietà farmacocinetiche), pertanto il rischio di reazioni avverse renali potrebbe essere maggiore nei pazienti con compromissione della funzione renale.

Pamidronato disodico non deve essere somministrato a pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) salvo i casi in cui l'ipercalcemia indotta dal tumore metta a rischio la vita e i benefici siano maggiori del rischio potenziale. In questi casi il pamidronato deve essere utilizzato con cautela e con attento monitoraggio della funzionalità renale.

I pazienti, in particolare quelli che ricevono frequenti infusioni di pamidronato per periodi di tempo prolungati, e quelli con pregresse malattie renali o predisposizione alla compromissione della funzionalità renale (es. pazienti con mieloma multiplo e/o ipercalcemia neoplastica), devono essere sottoposti a controlli ematici prima di ciascuna dose di pamidronato disodico (creatininemia e azotemia), e a controlli clinici della funzionalità renale. E' opportuno anche controllare il ricambio dei liquidi (diuresi, peso giornaliero).

Insufficienza epatica

Il pamidronato disodico non è stato studiato nei pazienti con grave insufficienza epatica, pertanto non possono essere formulate raccomandazioni specifiche per questa popolazione di pazienti (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Supplementi di Calcio e di Vitamina D

Per ridurre il rischio di ipocalcemia, in assenza di ipercalcemia, ai pazienti con metastasi ossee predominante litica o mieloma multiplo, a rischio di carenza di calcio o di vitamina D, vanno somministrati dosi supplementari orali di calcio e di vitamina D.

Osteonecrosi della mandibola/mascella

L'osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ) è stata segnalata con frequenza non comune nelle sperimentazioni cliniche e dopo l'immissione in commercio nei pazienti che ricevono pamidronato.

L'inizio del trattamento o di un nuovo ciclo di trattamento deve essere ritardato nei pazienti con lesioni buccali aperte del tessuto molle non cicatrizzate ad eccezione delle situazioni di emergenza medica.

Si raccomanda un esame dentistico con idonea odontoiatria preventiva e una valutazione del rapporto beneficio/rischio individuale prima del trattamento con bifosfonati in pazienti con fattori di rischio concomitanti.

I seguenti fattori di rischio devono essere considerati quando si valuta il rischio di un individuo di sviluppare ONJ:

- Potenza del bifosfonato (rischio maggiore per composti altamente potenti), via di somministrazione (rischio maggiore per somministrazione parenterale) e dose cumulativa di bifosfonato
- Cancro, condizioni di co-morbilità (ad es. anemia, coagulopatie, infezione), fumo
- Terapie concomitanti: chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi (vedere paragrafo 4.5), radioterapia al collo e alla testa, corticosteroidi
- Anamnesi di malattia odontoiatrica, scarsa igiene orale, malattia parodontale, procedure odontoiatriche invasive (ad es. estrazioni di denti) e protesi dentarie male adattate

Tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, sottoporsi a controlli dentistici di routine e segnalare immediatamente qualsiasi sintomo orale, come mobilità dentale, dolore o rigonfiamento, o mancata cicatrizzazione di piaghe o secrezione durante il trattamento con Pamidronato disodico Pfizer. Durante il trattamento, le procedure odontoiatriche invasive devono essere effettuate solo dopo attenta valutazione ed essere evitate in prossimità della somministrazione di pamidronato.

Nel caso dei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mandibola/mascella mentre ricevono la terapia con bifosfonato, un intervento di chirurgia odontoiatrica può esacerbare la condizione. Per i pazienti che richiedono procedure odontoiatriche, non esistono dati disponibili che suggeriscano che l'interruzione del trattamento con bifosfonato riduce il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella.

Il piano di gestione per i pazienti che sviluppano ONJ deve essere impostato in stretta collaborazione tra il medico curante e un dentista o chirurgo orale con esperienza in ONJ.

Finché la condizione non si risolve e i fattori di rischio che vi concorrono non sono mitigati, ove possibile, l'interruzione temporanea del trattamento con pamidronato deve essere presa in considerazione.

Osteonecrosi del canale uditivo esterno

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie di lungo termine. Tra i possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. L'eventualità di

osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattati con bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

Dolore muscoloscheletrico

Durante l'esperienza post-marketing è stato riportato dolore alle ossa, alle articolazioni e/o ai muscoli, grave e occasionalmente invalidante, in pazienti trattati con bisfosfonati. Tali segnalazioni comunque sono state non frequenti. Questa categoria di farmaci comprende il pamidronato disodico per infusione. Dopo l'inizio del trattamento il tempo di insorgenza dei sintomi variava da un giorno a diversi mesi. La maggior parte dei pazienti ha avuto un'attenuazione dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento. Un sottogruppo ha avuto una recidiva dei sintomi quando veniva sottoposto ad un ulteriore trattamento con lo stesso farmaco o con un altro bisfosfonato.

Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bisfosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato con reperti di diagnostica per immagini a evidenze radiografiche di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. E' stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

Durante il trattamento con bisfosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di un'incompleta frattura del femore.

Il pamidronato non è raccomandato durante la gravidanza.

Non vi è esperienza clinica con il pamidronato in pediatria e negli adolescenti (<18 di età).

4.5. Interazione con altri farmaci e altre forme d'interazione

L'uso concomitante di altri bisfosfonati, di altri agenti anti-ipercalemici e di calcitonina può causare ipocalcemia e sintomi clinici correlati (parestesia, tetania, ipotensione).

Nei pazienti affetti da grave ipercalcemia, l'azione combinata del pamidronato con calcitonina o con mitramicina è efficace nell'accelerare e potenziare l'effetto della diminuzione del calcio.

Poiché il pamidronato si lega al tessuto osseo, in teoria può interferire con gli esami scintigrafici.

Il pamidronato disodico è stato somministrato in concomitanza con i comuni farmaci antitumorali senza interazione significativa.

Bisogna prestare attenzione quando si utilizza il pamidronato disodico insieme ad altri farmaci potenzialmente nefrotossici.

Si consiglia di fare attenzione quando pamidronato viene somministrato con medicinali anti-angiogenici, in quanto si è osservato un aumento dell'incidenza di ONJ nei pazienti trattati contemporaneamente con questi medicinali.

Nei pazienti con mieloma multiplo il rischio di disfunzione renale potrebbe aumentare quando il pamidronato disodico viene usato in combinazione con la talidomide.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di pamidronato disodico in donne in gravidanza. Non vi è evidenza inequivocabile di teratogenicità negli studi sugli animali. Il pamidronato può rappresentare un rischio per il feto/neonato a causa della sua attività farmacologica sull'omeostasi del calcio. Quando somministrato durante l'intero periodo gestazionale nell'animale, il pamidronato può causare difetti di mineralizzazione dell'osso specialmente delle ossa lunghe con risultante distorsione angolare.

Non è noto il potenziale rischio sull'uomo, pertanto il pamidronato non deve essere somministrato durante la gravidanza ad eccezione dei casi di ipercalcemia che mettono la vita della paziente a rischio.

Allattamento

L'esperienza molto limitata indica che i livelli di pamidronato nel latte materno sono al di sotto dei limiti di identificazione. In aggiunta, la biodisponibilità orale è modesta pertanto l'assorbimento totale del pamidronato nell'infante allattato al seno è improbabile. Tuttavia, a causa dell'esperienza estremamente limitata e del potenziale del pamidronato ad avere un impatto importante sulla mineralizzazione ossea, non è raccomandato l'allattamento al seno durante la terapia.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati che dopo l'infusione di pamidronato disodico, possono insorgere sonnolenza e/o capogiri. In tal caso è opportuno evitare la guida o l'uso di macchinari potenzialmente pericolosi o intraprendere qualsiasi attività che possa presentare dei rischi a causa della diminuita vigilanza.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al pamidronato disodico sono solitamente modeste e transitorie. Le reazioni più comuni sono ipocalcemia asintomatica, sintomi simil-influenzali e febbre (un aumento della temperatura corporea di 1°C -2°C che può durare fino a 48 ore). Normalmente, la febbre scompare spontaneamente, e non richiede alcun tipo di trattamento. Le reazioni acute simil-influenzali si verificano solitamente solo con la prima infusione di pamidronato. L'ipocalcemia sintomatica è comune. Si può anche manifestare infiammazione locale dei tessuti molli nella sede d'infusione, in particolare con le dosi più elevate. Osteonecrosi, con interessamento prevalente della mandibola, è stata riportata non comunemente (vedere Sezione 4.4 "Precauzioni").

Stima della frequenza: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); Non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

Sono stati segnalati i seguenti eventi avversi da studi clinici e dall'esperienza post-marketing con pamidronato.

Infezioni e Infestazioni:

Molto raro: Riattivazione dell'Herpes simplex e dell'Herpes zoster

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Comune: Anemia, trombocitopenia, linfocitopenia

Molto raro: Leucopenia

Disturbi del sistema immunitario:

Non comune: Reazioni allergiche, reazioni anafilattiche, broncospasmo (dispnea), ed edema (angioneurotico) di Quincke.

Molto raro: Shock anafilattico

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: Ipocalcemia, ipofosfatemia.

Comune: Ipokaliemia, ipomagnesemia

Molto raro: Iperkaliemia, ipersodiemia.

Patologie del Sistema Nervoso:

Comune: Ipocalcemia sintomatica (parestesia, tetania), mal di testa, insonnia, sonnolenza

Non comune: Convulsioni, agitazione, capogiri, letargia.

Molto raro: Confusione, allucinazioni visive.

Non noto: Pseudotumor cerebri

Patologie dell'occhio:

Comune: Congiuntivite

Non comune: Uveite, (iriti, iridociclit)

Molto raro: Scleriti, episcleriti, xantopsia

Non nota: Infiammazione dell'orbita

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).

Patologie cardiache:

Molto raro: Scompenso ventricolare sinistro (dispnea, edema polmonare), insufficienza cardiaca congestizia (edema) da eccesso di liquidi

Non noto: Fibrillazione atriale

Patologie vascolari:

Comune: Ipertensione

Non comune: Ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Molto raro: Sindrome da stress respiratorio degli adulti, malattia polmonare interstiziale

Patologie gastrointestinali:

Comune: Nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, diarrea, costipazione, gastrite

Non comune: Dispepsia

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: Rash

Non comune: Prurito

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comune: Dolore osseo passeggero, artralgia, mialgia, dolore generalizzato.

Non comune: Crampi muscolari, osteonecrosi

Non nota: Osteonecrosi della mandibola/mascella

Osteonecrosi della mandibola/mascella

Casi di osteonecrosi (della mandibola) sono stati segnalati prevalentemente nei pazienti oncologici trattati con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, come Pamidronato disodico Pfizer (vedere paragrafo 4.4). Molti di questi pazienti inoltre ricevevano chemioterapia e corticosteroidi e presentavano segni di infezione locale inclusa osteomielite. La maggior parte delle segnalazioni si riferisce a pazienti oncologici che hanno subito estrazioni di denti o altri interventi di chirurgia odontoiatrica.

Patologie renali e urinarie:

Non comune: Scompenso renale acuto

Raro: Glomerulosclerosi focale segmentale incluso la variante collassante, sindrome nefrotica,

Molto raro: Ematuria, peggioramento delle pre-esistenti patologie renali, disfunzione dei tubuli renali, nefrite tubulointerstiziale, glomerulonefrite

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comune: Febbre e sindrome simil-influenzale talvolta accompagnata da malessere, rigidità, astenia e vampate.

Comune: Reazioni al sito di infusione (dolore, rossore, gonfiore, indurimento, flebite, tromboflebite)

Esami diagnostici:

Comune: Aumento della creatinemia

Non comune: Test della funzionalità epatica alterati, aumento dell'uricemia

Molti di questi effetti indesiderati possono essere imputabili alla malattia di base.

In uno studio clinico in cui sono stati messi a confronto gli effetti dell'acido zoledronico (4 mg) e dell'acido pamidronico (90 mg), il numero di eventi avversi di fibrillazione atriale è risultato più alto nel gruppo trattato con acido pamidronico (12/556, 2,2%) rispetto al quello trattato con acido zoledronico (3/563, 0,5%).

Precedentemente, in uno studio clinico, in cui sono stati arruolati pazienti con osteoporosi postmenopausale, nei pazienti trattati con acido zoledronico (5 mg) è stato osservato un aumento del tasso di eventi avversi gravi di fibrillazione atriale rispetto al placebo (1,3% rispetto allo 0,6%). Il meccanismo relativo all'aumento dell'incidenza di fibrillazione atriale in associazione con il trattamento con acido zoledronico e pamidronico è sconosciuto.

Sono stati segnalati i seguenti eventi avversi durante l'esperienza post-marketing (frequenza non comune): Casi di osteonecrosi (principalmente della mandibola) in maniera predominante nei pazienti oncologici trattati con bisfosfonati. Molti erano affetti da infezioni locali compresa l'osteomielite. La maggior parte delle segnalazioni si riferivano a pazienti con tumore dopo estrazione dentaria o dopo altri interventi chirurgici odontoiatrici. L'osteonecrosi della mandibola è costituita da fattori multipli ben documentati di rischio compresa la diagnosi di tumore, terapie concomitanti (ad es. chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi) e condizioni di morbosità concomitanti (ad es. anemia, coagulopatie, infezione, malattie del cavo orale pre-esistenti). Sebbene la casualità non è valutabile, siccome il periodo di recupero può essere prolungato è prudente evitare gli interventi

chirurgici sui denti (vedere la sezione 4.4). I dati suggeriscono una maggiore frequenza di segnalazione di osteonecrosi della mascella a seconda del tipo di tumore (tumore della mammella avanzato, mieloma multiplo).

Durante l'esperienza post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni (frequenza rara): Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di monitoraggio nazionale all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9. Sovradosaggio

Non sono disponibili dati inerenti il sovradosaggio di pamidronato.

I pazienti che ricevono dosaggi maggiori di quelli raccomandati devono essere attentamente monitorati. Nell'eventualità che si manifesti ipocalcemia clinicamente significativa con parestesia, tetania e ipotensione, si può intervenire somministrando un'infusione di calcio gluconato. L'ipocalcemia acuta è improbabile dopo pamidronato perché la calcemia diminuisce progressivamente per diversi giorni dopo il trattamento.

5. Proprietà farmacologiche

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: farmaci che influenzano la mineralizzazione – bisfosfonati.

Codice ATC M05B A03

Il pamidronato disodico è un potente inibitore del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. Il farmaco si lega fortemente ai cristalli di idrossiapatite e inibisce la formazione e la dissoluzione di questi cristalli *in vitro*. *In vivo* l'inibizione del riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti è almeno in parte dovuta al legame della specialità medicinale alla componente mineralizzata dello scheletro.

Il pamidronato inibisce l'accesso dei precursori osteoclastici all'osso. Tuttavia, l'effetto antirassorbitivo locale e diretto del bifosfonato sull'osso sembra essere il meccanismo d'azione predominante sia *in vitro* che *in vivo*.

Studi sperimentali hanno dimostrato che il pamidronato inibisce l'osteolisi tumorale quando somministrato prima o al momento dell'inoculazione o trapianto delle cellule tumorali. Le modificazioni biochimiche che riflettono l'effetto inibitorio del pamidronato disodico sull'ipercalcemia neoplastica sono caratterizzate da una diminuzione della calcemia e della fosfatemia e in secondo luogo da una diminuzione dell'escrezione urinaria di calcio, fosfato e idrossiprolina.

L'ipercalcemia può provocare una contrazione del volume plasmatico e di conseguenza una diminuzione della velocità della filtrazione glomerulare (VFG). Nella maggior parte dei pazienti controllando l'ipercalcemia il pamidronato disodico migliora la VFG e diminuisce i livelli elevati di creatinemia.

Studi clinici nei pazienti con cancro della mammella, trattati con chemioterapici, e metastasi ossee prevalentemente litiche o con mieloma multiplo stadio III, hanno dimostrato che il pamidronato disodico previene o ritarda le complicanze sul sistema scheletrico (ipercalcemia, fratture, necessità di radioterapia, chirurgia ortopedica, compressioni midollari) e diminuisce il dolore osseo.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Il pamidronato disodico è somministrato per infusione endovenosa. Pertanto l'assorbimento viene considerato per definizione completo alla fine dell'infusione.

Distribuzione:

Le concentrazioni plasmatiche di pamidronato crescono rapidamente dopo l'inizio dell'infusione e decrescono rapidamente dopo la sua sospensione. L'emivita apparente nel plasma è di circa 0,8 ore. Le concentrazioni allo steady-state apparente vengono raggiunte con infusioni della durata di 2-3 ore o più. Il picco delle concentrazioni plasmatiche di pamidronato, di circa 10 nmol/ml, viene raggiunto dopo infusione endovenosa di 60 mg somministrato per 1 ora, e la clearance plasmatica apparente corrisponde a 180 ml/min, circa.

Gli animali e l'uomo, dopo ciascuna dose di pamidronato disodico, trattengono nel corpo una percentuale di dose simile. Pertanto, l'accumulo di pamidronato nell'osso non è limitato ma dipende solamente dalla dose totale cumulativa somministrata. La percentuale di pamidronato circolante e legata alle proteine plasmatiche è relativamente bassa (54 % circa), e cresce quando le concentrazioni di calcio sono patologicamente elevate.

Eliminazione:

Il pamidronato non sembra essere eliminato mediante biotrasformazione. Dopo infusione endovenosa viene escreta nelle urine, entro 72 ore, una percentuale variabile tra il 20 e il 55% circa della dose somministrata di farmaco in forma immodificata. La rimanente frazione della dose si ritiene trattenuta dal corpo dopo ciascuna somministrazione per tutta la durata degli studi sperimentali.

La percentuale di dose trattenuta dal corpo è indipendente sia dal dosaggio usato (15 - 180 mg) che dalla velocità d'infusione (1,25 - 60 mg/ora). L'eliminazione di pamidronato nelle urine è biesponenziale, con un'emivita apparente di circa 1,6 e 27 ore rispettivamente. La clearance renale apparente è di circa 54 ml/min e la clearance renale tende a correlarsi alla clearance della creatinina.

Caratteristiche nei pazienti:

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (inclusi quelli gravi) non è stato riscontrato un accumulo plasmatico di pamidronato, tale da causare effetti collaterali clinici. Non è richiesto, pertanto, la riduzione del dosaggio nei pazienti con qualsiasi grado di compromissione della funzionalità renale (tuttavia, l'esperienza nei pazienti con insufficienza renale grave è limitata (vedere 4.4 Avvertenze Speciali e Precauzioni d'Impiego e 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Uno studio farmacocinetico condotto in pazienti con tumore non ha evidenziato alcuna differenza della AUC del pamidronato plasmatico tra i pazienti con normale funzionalità renale e pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderato. Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), la AUC del pamidronato è risultata 3 volte circa maggiore di quella nei pazienti con normale funzionalità renale (clearance della creatinina > 90 ml/min).

Gli studi di farmacocinetica indicano che non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con qualsiasi grado di compromissione della funzionalità renale, tuttavia, fino a ottenimento di maggiori dati, si raccomanda, nei pazienti con danno renale, una velocità d'infusione massima di 22 mg/ora.

La clearance epatica e metabolica del pamidronato sono insignificanti, l'eventuale compromissione della funzionalità epatica non influenza pertanto la farmacocinetica del pamidronato. Il farmaco, dunque, mostra una scarsa potenzialità di interagire con altri farmaci sia a livello metabolico sia di legame proteico (vedere sopra).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

È stato dimostrato nei ratti femmine gravide, che il pamidronato attraversa la placenta e si accumula nell'osso del feto similmente quanto osservato negli animali adulti. È stato dimostrato che il pamidronato disodico prolunga il periodo gestazionale e il parto nei ratti con risultante aumento della mortalità della prole. Dosaggi elevati per via endovenosa somministrati nei ratti femmine gravide sono stati associati a tossicità materna e a sviluppo di anomalie (edema fetale e ossa corte) e ridotta ossificazione. Questi effetti erano molto probabilmente causati da un calo dei livelli sierici di calcio nella madre. Nei conigli femmine gravide, si osservava un aumento della frequenza di riassorbimento e ridotta ossificazione, ma non si osservava teratogenicità per dosi endovenose che causavano tossicità materna. Negli studi sugli animali dopo somministrazione endovenosa, le lesioni renali tubulari erano prominenti e consistenti agli spiacevoli effetti del trattamento. Il pamidronato non ha causato effetti carcinogenetici in studi a lungo termine in ratti e topi. Il pamidronato non ha evidenziato attività genotossica in studi di mutagenesi.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1. Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Acido fosforico
Soluzione d'idrossido di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Il pamidronato forma cationi bivalenti complessi e pertanto non deve essere aggiunto a soluzioni per infusione endovenosa contenenti calcio.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

In uso: la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata in sodio cloruro 0,9% e in glucosio 5% per 24 ore quando conservato tra 2°C e 8°C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Qualora ciò non avvenga, il tempo e la modalità di conservazione, in uso, sono una responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non è superiore a 24 ore ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare ad una temperatura superiore ai 25°C.

Dopo diluizione- Consultare 6.3

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Pamidronato disodico Pfizer 3 mg/ml:

Flaconcini di vetro trasparente da 5 ml in confezioni da 5 flaconcini.

Flaconcini di vetro trasparente da 5 ml in confezioni da 4 x (5 x 5 ml) flaconcini.

Flaconcini di vetro trasparente da 10 ml in confezioni da 1 flaconcino.

Flaconcini di vetro trasparente da 10 ml in confezioni da 4 x (1 x 10 ml) flaconcini.

Pamidronato disodico Pfizer 6 mg/ml e 9 mg/ml

Flaconcini di vetro trasparente da 10 ml in confezioni da 1 flaconcino.

Flaconcini di vetro trasparente da 10 ml in confezioni da 4 x (1 x 10 ml) flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Istruzioni per l'uso e la manipolazione, e per lo smaltimento

Deve essere diluito prima dell'uso. Per le informazioni relative alla compatibilità con le soluzioni infusionali, vedere 6.4 Precauzioni speciali per la conservazione.

La concentrazione di pamidronato disodico nella soluzione infusionale non deve superare i 90 mg/250 ml.

Utilizzare solo se la soluzione è perfettamente limpida, senza particelle visibili.

Prodotto monouso. Eliminare le porzioni di soluzione non utilizzate.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina
Italia

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Pamidronato disodico Pfizer 3mg/ml Concentrato per Soluzione per Infusione –
5 flaconcini da 15mg/5ml AIC n. 035581014

Pamidronato disodico Pfizer 3mg/ml Concentrato per Soluzione per Infusione –
1 flaconcino da 30mg/10ml AIC n. 035581026

Pamidronato disodico Pfizer 6mg/ml Concentrato per Soluzione per Infusione –
1 flaconcino da 60mg/10ml AIC n. 035581038

Pamidronato disodico Pfizer 9mg/ml Concentrato per Soluzione per Infusione –
1 flaconcino da 90mg/10ml AIC n. 035581040

9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

25.11.2002/14.06.2006

10. Data di revisione (parziale) del testo

Agenzia Italiana del Farmaco