

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Pamidronato Teva 3 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione

Medicinale equivalente

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al personale infermieristico.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il personale infermieristico.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Pamidronato Teva 3 mg/ml e a che cosa serve
2. Prima della somministrazione di Pamidronato Teva 3 mg/ml
3. Come si somministra Pamidronato Teva 3 mg/ml
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pamidronato Teva 3 mg/ml
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È PAMIDRONATO TEVA 3 MG/ML E A CHE COSA SERVE

Pamidronato Teva 3 mg/ml appartiene a una categoria di medicinali chiamati bisfosfonati.

Pamidronato Teva 3 mg/ml si usa per:

- diminuire livelli elevati di calcio nel sangue da cancro;
- diminuire la rarefazione ossea nelle pazienti affette da carcinoma mammario diffusosi alle ossa;
- diminuire la rarefazione ossea e le fratture nei pazienti affetti da mieloma multiplo (un tumore delle cellule del midollo osseo).

2. PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DI PAMIDRONATO TEVA 3 MG/ML

NON si lasci somministrare Pamidronato Teva 3 mg/ml se:

- è allergico (ipersensibile) a Pamidronato Teva 3 mg/ml o a uno qualsiasi degli eccipienti del presente medicinale o a un qualsiasi altro bifosfonato, ad es. l'acido alendronico;
- è in gravidanza;
- sta allattando.

Faccia particolare attenzione con Pamidronato Teva 3 mg/ml

Informi il medico prima di sottoporsi alla somministrazione di questo medicinale se:

- sta seguendo una dieta iposodica;
- sta assumendo qualsiasi altro medicinale per abbassare il calcio nel sangue;
- ha convulsioni;
- è stato sottoposto a un intervento chirurgico alla tiroide;
- ha un numero ridotto di globuli rossi (anemia), globuli bianchi (leucopenia) o piastrine (trombocitopenia);
- soffre di problemi renali o insufficienza renale;
- ha problemi al fegato;
- ha avuto problemi ai denti o alle mandibole.

Altre avvertenze speciali

- Sussiste il rischio di sviluppare problemi ossei a livello mandibolare associati a questo medicinale, pertanto è importante sottoporsi regolarmente a controlli odontoiatrici e comunicare al dentista che ci si sta sottoponendo a un trattamento con Pamidronato Teva 3 mg/ml, nonché informare il medico di qualsiasi trattamento odontoiatrico di cui si ha bisogno.
- Faccia attenzione a non disidratarsi durante il trattamento con Pamidronato Teva 3 mg/ml. Si consulti con il medico per essere certo di essere consapevole di quanto deve bere.
- Il medico potrà eseguire analisi del sangue durante il suo trattamento per verificare che lei stia ricevendo la dose corretta.

Assunzione di Pamidronato Teva 3 mg/ml con altri medicinali

Consulti il medico se sta prendendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- qualsiasi altro bisfosfonato, ad es. acido alendronico o risendronato sodico;
- qualsiasi medicinale che diminuisce i livelli di calcio e calcitonina;
- qualsiasi altro medicinale che può avere effetto sui reni.

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Pamidronato Teva 3 mg/ml

- Questo prodotto medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (15 mg) per dose massima (90 mg), vale a dire che è fondamentalmente 'privo di sodio'.

Gravidanza e allattamento

- Se è incinta o ha in programma una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di sottoporsi alla somministrazione di questo medicinale.
- Pamidronato NON deve essere somministrato alle donne in allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

- Pamidronato Teva 3 mg/ml può causare sonnolenza o capogiri. NON guidi e non usi macchinari se manifesta tali sintomi.

3. COME SI SOMMINISTRA PAMIDRONATO TEVA 3 MG/ML

Il medicinale le sarà somministrato molto lentamente in una vena mediante una flebo (infusione endovenosa). Il medicinale le sarà somministrato da un medico o da un infermiere.

Il medico deciderà di quante infusioni ha bisogno e con che frequenza le saranno somministrate.

Durante il trattamento, le verranno eseguite analisi del sangue e le potrà essere chiesto di fornire campioni di urine.

• Adulti

La dose che le sarà somministrata dipenderà dalle sue condizioni mediche, dai livelli di calcio nel sangue e dalla sua funzionalità renale.

Di norma, la dose usuale per ciclo di trattamento va da 15 a 90 mg.

• Bambini

L'uso di Pamidronato Teva 3 mg/ml non è indicato per i bambini o gli adolescenti minori di 18 anni.

Se le viene somministrato più Pamidronato Teva 3 mg/ml di quanto deve

Dato che questo medicinale le verrà somministrato da un medico o da un infermiere in ospedale, è improbabile che le venga somministrata una dose insufficiente o eccessiva. Se tuttavia le dovessero essere somministrate dosi superiori a quelle raccomandate, lei sarà sottoposto ad attento monitoraggio da parte del medico o dell'infermiere.

Se non le viene somministrato Pamidronato Teva 3 mg/ml

Dato che questo medicinale le verrà somministrato mentre si trova in ospedale, è improbabile che venga dimenticata una dose. Se tuttavia non le dovesse essere somministrata una dose o pensa di averla saltata, chiedi al medico o all'infermiere.

Se ha ulteriori domande sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Pamidronato Teva 3 mg/ml può avere effetti indesiderati.

Informi immediatamente il medico se si verifica quanto segue:

- una reazione allergica che provoca un'improvvisa eruzione cutanea pruriginosa (orticaria), gonfiore di mani, piedi, caviglie, viso, labbra, bocca o gola (con conseguenti difficoltà d'ingestione o di respirazione).

Questo è un effetto indesiderato grave ma raro, che richiede un'assistenza medica d'urgenza.

Gli effetti indesiderati più comuni sono sintomi similinfluenzali e lieve febbre (aumento della temperatura corporea), che si verificano nell'arco delle prime 48 ore di trattamento e normalmente non durano più di 24 ore. Se questi sintomi persistono, informi il medico.

Raramente può verificarsi una frattura insolita del femore in particolare in pazienti in trattamento da lungo tempo per l'osteoporosi. Contatti il medico se manifesta dolore, debolezza o malessere alla coscia, all'anca o all'inguine in quanto potrebbe essere un'indicazione precoce di una possibile frattura del femore.

Alcuni pazienti notano un aumento di dolore osseo poco dopo l'inizio del trattamento. Normalmente questo dolore migliora dopo pochi giorni, tuttavia in caso contrario informi il medico.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati con le frequenze approssimative indicate di seguito:

Molto comuni (più di una persona su 10):

- febbre, brividi, stanchezza e vampate di calore;
- alterazioni dei risultati delle analisi del sangue (compresi i livelli bassi di calcio e fosfati).

Comuni (meno di una persona su 10 ma più di una persona su 100):

- dolore, arrossamento o gonfiore nella sede di somministrazione, compresa l'infiammazione di una vena che a volte può causare un coagulo di sangue;
- dolore articolare, muscolare, osseo o generalizzato;
- sensazione di nausea o vomito;
- mal di testa;
- diminuzione del numero di linfociti (un tipo di globuli bianchi) che aumenta il rischio di infezioni;
- alterazioni dei risultati delle analisi del sangue (compresi livelli bassi di magnesio).

Non comuni (meno di una persona su 100 ma più di una persona su 1.000):

- crampi o spasmi muscolari;
- agitazione, confusione, capogiri, stanchezza, mancanza di energia, disturbi del sonno;
- mal di stomaco o indigestione;
- stipsi o diarrea;
- ipertensione;
- eruzione cutanea, prurito;
- diminuzione dei globuli rossi (anemia) che può causare debolezza o respiro corto;
- diminuzione del numero di globuli bianchi che aumenta il rischio di infezioni;

- reazione allergica che causa difficoltà respiratorie, capogiri o gonfiore del viso o della gola;
- infiammazione oculare;
- congiuntivite;
- perdita di appetito;
- alterazioni dei risultati delle analisi del sangue (compresi livelli bassi di potassio, nonché livelli alti di potassio e di sodio).

Rari (meno di una persona su 1.000 ma più di una persona su 10.000):

- problemi renali, infiammazione dei reni;
- sangue nelle urine;
- dolore o infiammazione della mandibola (osteonecrosi), soprattutto in associazione a procedure odontoiatriche.

Molto rari (meno di una persona su 10.000):

- infiammazione dell'endotelio gastrico (gastrite) che può causare dolore e nausea;
- allucinazioni (vedere o udire cose che non esistono);
- insufficienza renale e peggioramento della malattia renale preesistente;
- problemi renali nei pazienti con mieloma multiplo (cancro delle cellule plasmatiche);
- ingiallimento della parte bianca degli occhi, problemi d'infiammazione oculare;
- ritenzione idrica nei polmoni (edema polmonare);
- peggioramento della malattia cardiaca preesistente con respiro corto;
- riacutizzazione di herpes labiale o zoster;
- test di funzionalità epatica anomali;
- ipotensione;
- sanguinamenti insoliti o lividi inspiegabili;
- livelli di sodio nel sangue elevati con conseguente stato confusionale;
- bassi livelli di calcio nel sangue con conseguenti crampi muscolari e formicolio(intorpidimento di mani e piedi);
- convulsioni;
- shock anafilattico (grave reazione allergica che provoca difficoltà respiratoria o capogiri);
- alterazioni dei risultati delle analisi nel sangue (compresi livelli aumentati di creatinina e urea nel sangue).

Pamidronato Teva 3 mg/ml può influire sul sangue (sul numero di determinate cellule e sulla composizione chimica del sangue). Il medico la terrà monitorato in merito a questo attraverso analisi del sangue.

Nei pazienti a cui è stato somministrato pamidronato è stato osservato un ritmo cardiaco irregolare (fibrillazione atriale). Non è attualmente chiaro se pamidronato provochi questo ritmo cardiaco irregolare. Informi il medico se sviluppa un ritmo cardiaco irregolare durante il trattamento con pamidronato.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o l'infermiere.

5. COME CONSERVARE PAMIDRONATO TEVA 3 MG/ML

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Pamidronato Teva 3 mg/ml dopo la data di scadenza riportata sul flaconcino e sul confezionamento esterno.

Il medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Pamidronato Teva 3 mg/ml:

- il principio attivo è pamidronato disodico. Un flaconcino contiene 15 mg 30 mg 60 mg 90 mg di pamidronato disodico.
- Gli eccipienti sono idrossido di sodio, acido cloridrico e acqua iniettabile.

Descrizione dell'aspetto di Pamidronato Teva 3 mg/ml e contenuto della confezione:

- Ogni flaconcino contiene 15, 30, 60 o 90 mg di pamidronato disodico sotto forma di liquido incolore.
- Il flaconcino è disponibile in confezioni da 1, 4 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Teva Italia S.r.l. – Via Messina, 38 – 20154 Milano

Produttore responsabile del rilascio lotti

PHARMACHEMIE B.V. – Swensweg, 5 – 2003 RN Haarlem (Olanda)

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il: 10/2011

FOGLIO INFORMATIVO PER IL MEDICO

PAMIDRONATO TEVA 3 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione

(Si tratta di Informazioni per il personale sanitario e NON della Scheda Tecnica. Per i dettagli completi sul prodotto fare riferimento alla Scheda Tecnica)

A. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pamidronato Teva 3 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione.

B. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 3 mg di pamidronato disodico sotto forma di acido pamidronico 2,527 mg.

1 flaconcino da 5 ml contiene 15 mg di pamidronato disodico.

1 flaconcino da 10 ml contiene 30 mg di pamidronato disodico.

1 flaconcino da 20 ml contiene 60 mg di pamidronato disodico.

1 flaconcino da 30 ml contiene 90 mg di pamidronato disodico.

Questo prodotto medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (15 mg) per dose massima (90 mg), vale a dire che è fondamentalmente 'privo di sodio'.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere sezione E.1.

C. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione trasparente e incolore, priva di particelle visibili.

pH: 7.0 – 8.0

Osmolalità: 31 mOsmol/l.

D. INFORMAZIONI CLINICHE

D.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle condizioni associate ad aumento dell'attività degli osteoclasti:

- ipercalcemia neoplastica,
- lesioni osteolitiche in pazienti con metastasi ossee associate a carcinoma mammario in aggiunta a trattamento specifico del tumore,
- lesioni osteolitiche in pazienti con mieloma multiplo al III stadio.

D.2 Posologia e modo di somministrazione

In seguito a diluizione solo per uso endovenoso.

Pamidronato Teva 3 mg/ml è un concentrato per soluzione per infusione e deve perciò essere sempre diluito in una soluzione per infusione priva di calcio (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% o di glucosio al 5%) prima dell'uso. La soluzione risultante deve essere infusa lentamente (vedere anche sezione 4.4).

Usare solo diluizioni trasparenti e appena preparate.

Per informazioni relative alla compatibilità con soluzioni infusionali, vedere sezione E.6.

La velocità di infusione non deve mai superare i 60 mg/ora (1 mg/min) e la concentrazione di pamidronato disodico nella soluzione infusionale non deve superare i 90 mg/250 ml. Una dose di 90 mg deve solitamente essere somministrata sotto forma di infusione nell'arco di 2 ore in una soluzione infusionale da 250 ml. In pazienti affetti da ipercalcemia neoplastica o da mieloma multiplo si raccomanda di non superare una velocità di infusione di 90 mg in 500 ml nell'arco di 4 ore. Al fine di ridurre al minimo le reazioni locali al sito di infusione, la cannula deve essere inserita con cura in una vena relativamente grande.

Il pamidronato disodico deve essere somministrato sotto controllo medico con l'ausilio di strumenti idonei al monitoraggio degli effetti clinici e biochimici.

Bambini e adolescenti (<18 anni)

Le esperienze cliniche disponibili sull'impiego di pamidronato disodico sono limitate per quanto concerne i pazienti pediatrici e gli adolescenti (<18 anni) (vedere sezione D.4).

Ipercalcemia neoplastica

Si raccomanda di reidratare i pazienti con una soluzione di sodio cloruro allo 0,9% p/v prima e/o durante il trattamento (vedere sezione D.4).

La dose totale di pamidronato disodico da impiegare in un ciclo di trattamento dipende dai livelli iniziali di calcio sierico del paziente. Le seguenti linee guida sono state elaborate da dati clinici basati su valori di calcio non corretti. Tuttavia, lo stesso intervallo di dosi può essere utilizzato per valori di calcio corretti in base a proteine sieriche o albumina in pazienti reidratati.

Livello iniziale di calcio nel plasma		Dose totale raccomandata di pamidronato disodico	Concentrazione di soluzione per infusione	Velocità d'infusione massima
mmol/l	(mg %) (mg/100 ml)	(mg)	mg/ml	mg/ora
<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

La dose totale di pamidronato disodico può essere somministrata in un'unica infusione o in infusioni multiple per 2-4 giorni consecutivi. La dose massima per ciclo di trattamento è di 90 mg sia per il ciclo iniziale sia per i cicli ripetuti.

Dosi più elevate non hanno migliorato la risposta clinica.

Generalmente si osserva una significativa diminuzione dei livelli di calcio sierico dopo 24-48 ore dalla somministrazione di pamidronato disodico, con normalizzazione dei valori solitamente entro 3-7 giorni. Se entro questo lasso di tempo non viene raggiunta la normocalcemia, può essere somministrata una dose aggiuntiva. La durata della risposta può variare da paziente a paziente e il trattamento può essere ripetuto qualora ricorra ipercalcemia. Attualmente, l'esperienza clinica suggerisce che l'efficacia del pamidronato disodico può diminuire all'aumentare dei trattamenti.

Lesioni osteolitiche in pazienti con mieloma multiplo

La dose raccomandata è di 90 mg ogni 4 settimane.

Lesioni osteolitiche in pazienti con metastasi ossee associate a carcinoma mammario

La dose raccomandata è di 90 mg ogni 4 settimane. Eventualmente, la dose può essere somministrata a intervalli di tre settimane così da coincidere con la chemioterapia.

Il trattamento deve essere proseguito finché vi sia evidenza di una sostanziale diminuzione dello status di performance generale del paziente.

Indicazione	Schema di trattamento	Soluzione per infusione (mg/ml)	Velocità d'infusione (mg/ora)
Metastasi ossee	90 mg/2 ore ogni 4 settimane	90/250	45
Mieloma	90 mg/4 ore ogni	90/500	22,5

Multiplo	4 settimane		
----------	-------------	--	--

Insufficienza renale

Il pamidronato disodico non deve essere somministrato a pazienti affetti da insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) salvo in caso di ipercalcemia neoplastica potenzialmente letale in cui i benefici siano chiaramente superiori ai potenziali rischi (vedere anche la sezione 4.4).

L'aggiustamento della dose non è necessario in caso di insufficienza renale da lieve (clearance della creatinina 61-90 ml/min) a moderata (clearance della creatinina 30-60 ml/min). In tali pazienti la velocità di infusione non deve essere superiore a 90 mg/4 ore (circa 20-22 mg/ora).

Come per altri bifosfonati somministrati per via endovenosa, si raccomanda di effettuare il monitoraggio della funzionalità renale, per esempio, le misurazioni della creatinina sierica, prima di ciascuna dose di pamidronato disodico. Nei pazienti in terapia con pamidronato disodico per metastasi ossee, che evidenziano un peggioramento della funzionalità renale, il trattamento con pamidronato disodico deve essere interrotto finché la funzionalità renale ritorna a valori entro il 10% del valore di base.

Insufficienza epatica

Non vi sono dati pubblicati disponibili relativi all'impiego di pamidronato disodico in pazienti che presentano insufficienza epatica. Non è quindi possibile fornire indicazioni specifiche in relazione all'impiego di pamidronato disodico in tali pazienti.

D.3 CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità nota o presunta al pamidronato o altri bifosfonati o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Il pamidronato disodico non deve essere somministrato alle pazienti in periodo di allattamento (vedere anche la sezione D.6).

D.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Pamidronato Teva 3 mg/ml è un concentrato per soluzione per infusione e deve perciò essere sempre diluito e poi somministrato sotto forma di infusione endovenosa lenta (vedere sezione D.2).

Pamidronato Teva 3 mg/ml deve essere somministrato solo sotto forma di infusione endovenosa.

Prima della somministrazione di Pamidronato Teva 3 mg/ml i pazienti devono essere valutati per assicurarsi che siano appropriatamente idratati. Questa precauzione è particolarmente importante per quei pazienti sottoposti a terapia diuretica.

Pamidronato Teva 3 mg/ml deve essere somministrato solo sotto forma di infusione endovenosa.

Il medicinale contiene 0,65 mmol di sodio per ciascuna dose massima (90 mg). Ciò deve essere tenuto in considerazione per i pazienti che seguono una dieta ad apporto di sodio controllato.

Non somministrare Pamidronato Teva 3 mg/ml in concomitanza con altri bifosfonati. L'utilizzo combinato del pamidronato disodico con altri farmaci che abbassano il livello del calcio, può provocare una notevole ipocalcemia.

Si sono verificati episodi convulsivi in alcuni pazienti affetti da ipercalcemia neoplastica dovuti ad alterazioni elettrolitiche associate a tale condizione e all'efficace trattamento della stessa.

Precauzioni

I livelli di elettroliti sierici, calcio e fosfato devono essere monitorati dopo l'inizio della terapia con Pamidronato Teva 3 mg/ml. I pazienti affetti da anemia, leucopenia o trombocitopenia devono essere sottoposti a regolari controlli ematologici.

I pazienti che hanno subito interventi chirurgici alla tiroide possono essere particolarmente suscettibili a sviluppare ipocalcemia conseguente ad ipoparatiroidismo.

Sebbene il pamidronato sia escreto immodificato dai reni, il medicinale è stato impiegato nei pazienti con livelli plasmatici di creatinina significativamente elevati (inclusi pazienti sottoposti a terapia sostitutiva della funzione renale con emodialisi e dialisi peritoneale) senza un apparente aumento degli effetti indesiderati. Tuttavia, l'esperienza con pamidronato disodico nei pazienti affetti da grave

insufficienza renale (creatinina sierica > 440 micromoli/litro, o 5 mg/dl nei pazienti affetti da TIH [ipercalcemia neoplastica]; 180 micromoli/litro, o 2 mg/dl nei pazienti affetti da mieloma multiplo) è limitata. In tali casi, qualora la valutazione clinica stabilisca che i potenziali benefici sono superiori ai rischi, Pamidronato Teva 3 mg/ml deve essere impiegato con cautela e la funzionalità renale deve essere monitorata attentamente.

Anche il bilancio idrico (diuresi, peso giornaliero) deve essere attentamente monitorato.

L'esperienza relativa all'impiego di pamidronato disodico in pazienti sottoposti a emodialisi è molto limitata.

Non è possibile fornire indicazioni specifiche per i pazienti che presentano grave insufficienza epatica poiché non vi sono dati clinici disponibili.

I pazienti, in particolare quelli che ricevono frequenti infusioni di pamidronato disodico per periodi di tempo prolungati e quelli con pregresse malattie renali o predisposizione all'insufficienza renale (per es. pazienti con mieloma multiplo e/o ipercalcemia neoplastica), devono essere sottoposti a monitoraggio dei parametri di laboratorio (creatinina sierica e BUN [azotemia]) e a controlli clinici della funzionalità renale. Se nel corso del trattamento con pamidronato si osserva un deterioramento della funzionalità renale occorre interrompere l'infusione. È stato riportato un deterioramento della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale) in seguito a trattamento a lungo termine con pamidronato disodico nei pazienti con mieloma multiplo. Tuttavia, in questi pazienti si era già instaurata una progressione della malattia di base e/o erano già presenti complicazioni concomitanti e pertanto non è stata dimostrata una relazione causale con il pamidronato disodico.

Al fine di ripristinare la diuresi è essenziale durante il trattamento iniziale dell'ipercalcemia neoplastica istituire la reidratazione per via endovenosa. I pazienti devono essere adeguatamente idratati per tutta la durata del trattamento, prestando attenzione però ad evitare un'idratazione eccessiva. Nei pazienti con malattie cardiache, specialmente se anziani (insufficienza ventricolare sinistra o insufficienza cardiaca congestizia), un sovraccarico salino può peggiorare l'insufficienza cardiaca. Anche la febbre (sintomi simil-influenzali) può contribuire a tale peggioramento.

La sicurezza e l'efficacia del pamidronato disodico per i bambini e per gli adolescenti (<18 anni) non sono state stabilite.

Osteonecrosi della mandibola

Sono stati segnalati casi di osteonecrosi della mandibola in pazienti affetti da tumore che ricevevano regimi di trattamento comprendenti pamidronato. L'osteonecrosi della mandibola è connessa a molti fattori di rischio ben documentati compresi tumori, terapie concomitanti (per esempio chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi) e condizioni di comorbidità (per esempio anemia, coagulopatie, infezione, disturbi orali pre-esistenti).

La maggior parte dei casi riportati sono stati associati a procedure dentali, come ad esempio estrazioni. Molti di questi pazienti inoltre ricevevano trattamenti chemioterapici o con corticosteroidi e presentavano segni di infezione locale inclusa osteomielite.

Un esame dentale con appropriate indicazioni deve essere preso in considerazione prima di iniziare il trattamento con pamidronato.

Nel corso del trattamento, questi pazienti devono evitare, se possibile, di sottoporsi a procedure dentali invasive. Per i pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mandibola durante la terapia con pamidronato, gli interventi chirurgici ai denti possono peggiorare tale condizione. Per quanto concerne i pazienti che necessitano di interventi chirurgici dentali, non vi sono dati disponibili che possono indicare che l'interruzione del trattamento con pamidronato riduce il rischio di osteonecrosi della mandibola. Il giudizio clinico del medico curante deve guidare lo schema di trattamento di ciascun paziente in base alla valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

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 diagnostici 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.

D.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il pamidronato disodico è stato somministrato in concomitanza con medicinali anti-tumorali comunemente usati e non ha evidenziato interazioni significative.

Pamidronato Teva 3 mg/ml non deve essere usato in concomitanza con altri bifosfonati (vedere anche la sezione D.4).

L'uso concomitante di altri bifosfonati, altri agenti anti-ipercalemici e calcitonina può portare a ipocalcemia con sintomi clinici associati (parestesia, tetania, ipotensione).

Nei pazienti affetti da ipercalcemia grave, il pamidronato disodico è stato efficacemente combinato con calcitonina e con mitramicina per accelerare e potenziare l'effetto di diminuzione del calcio.

Si consiglia cautela quando il pamidronato disodico è usato con altri farmaci potenzialmente nefrotossici.

D.6 Gravidanza e allattamento

Uso in gravidanza

Non vi sono dati sufficienti relativi all'uso di pamidronato disodico nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali non hanno prodotto evidenze inequivocabili di teratogenicità. Il pamidronato può essere rischioso per il feto/neonato a causa della sua azione farmacologica sull'omeostasi del calcio. Il pamidronato somministrato agli esemplari animali durante l'intero periodo di gestazione, può indurre disturbi della mineralizzazione ossea, in particolare delle ossa lunghe, provocando distorsione angolare.

Il potenziale rischio per l'uomo non è noto. Perciò, il pamidronato disodico non deve essere usato durante la gravidanza eccetto in casi di ipercalcemia potenzialmente letale.

Uso durante l'allattamento

Non è noto se Pamidronato Teva 3 mg/ml venga escreto nel latte umano. Gli studi condotti sugli animali hanno dimostrato la secrezione di pamidronato disodico nel latte materno e il rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso.

Il pamidronato disodico non deve essere somministrato alle donne in periodo di allattamento (vedere anche sezione D.3).

D.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il pamidronato disodico influisce in misura minore o moderata sulla capacità di guidare e usare macchinari.

I pazienti devono essere avvisati che, seppure con frequenza non comune,, in seguito a infusione di pamidronato disodico, possono insorgere sonnolenza e/o capogiri. In tal caso deve essere evitata la guida o l'uso di macchinari potenzialmente pericolosi o svolgere qualsiasi attività che possa presentare dei rischi a causa di una diminuzione della vigilanza.

D.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al pamidronato disodico sono solitamente lievi e transitorie. Le reazioni avverse più comuni (>1/10 sintomatiche) sono sintomi simil-influenzali e una lieve febbre. Questa lieve febbre (un aumento della temperatura corporea di 1-2°C) solitamente si verifica entro le prime 48 ore come una reazione da prima dose, dose-correlata, auto-limitante, spesso in assenza di ulteriori sintomi concomitanti e solitamente di durata non superiore a 24 ore.

Le reazioni "simil-influenzali" acute solitamente si verificano solo con la prima infusione di pamidronato.

Comunemente si verifica anche una infiammazione locale dei tessuti molli al sito di infusione (>1/100, <1/10), in particolare ai dosaggi più elevati.

In rari casi è stata rilevata osteonecrosi, principalmente a livello mandibolare (vedere sezione D.4).

L'ipocalcemia sintomatica è molto rara (<1/10.000, inclusi casi isolati).

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 (12/556, 2,2%) trattato con acido pamidronico 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 (4 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.

**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).**

Calcolo della frequenza:

Molto comune (>1/10)

comune (>1/100, <1/10)

non comune (>1/1000, <1/100)

raro (>1/10.000, <1/1000)

molto raro (<0,01% inclusi casi isolati)

Patologie del sistema emolinfatico	Comune (>1/100, <1/10) Linfopenia Non comune (>1/1000, <1/100) Anemia, leucopenia Molto raro (<1/10.000 inclusi casi isolati) Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune (>1/1000, <1/100) Ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche, broncospasmi, dispnea, edema angioneurotico Molto raro (<1/10.000, inclusi casi isolati) Shock anafilattico, riattivazione di Herpes simplex e Herpes zoster
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune (>1/10) Ipocalcemia, ipofosfatemia Comune (>1/100, <1/10) Ipomagneemia Non comune (>1/1000, <1/100) Ipercalemia, ipocalemia, ipernatremia Molto raro (<1/10.000 inclusi casi isolati) Ipernatremia con stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	Comune (>1/100, <1/10) Cefalea Non comune (>1/1000, <1/100) Agitazione, stato confusionale, capogiri, insonnia, sonnolenza, letargia Molto raro (<1/10.000, inclusi casi isolati) Convulsioni, allucinazioni visive, ipocalcemia sintomatica (parestesia, tetania, crampi muscolari)
Patologie dell'occhio	Non comune (>1/1000, <1/100) Uveite (irite, iridociclite), sclerite, episclerite, congiuntivite

	Molto raro (<1/10.000, inclusi casi isolati) Xantopsia, infiammazione orbitale
Patologie cardiache/Patologie vascolari	Non comune (>1/1000, <1/100) Ipertensione Molto raro (<1/10.000, inclusi casi isolati) Ipotensione, deterioramento di patologia cardiaca (insufficienza ventricolare sinistra/insufficienza cardiaca congestizia) con dispnea, edema polmonare dovuto a sovraccarico di liquidi
Patologie gastrointestinali	Comune (>1/100, <1/10) Nausea, vomito Non comune (>1/1000, <1/100) Dolore addominale, anoressia, diarrea, costipazione, dispepsia Molto raro (<1/10.000 inclusi casi isolati) Gastrite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune (>1/1000, <1/100) Rash, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune (>1/100, <1/10) Dolore osseo transitorio, artralgia, mialgia Non comune (>1/1000, <1/100) Crampi muscolari Raro (>1/10.000, <1/1000) Osteonecrosi principalmente a livello mandibolare
Patologie renali e urinarie	Raro (>1/10.000, <1/1000) Glomerulosclerosi focale segmentale inclusa la variante collassante, sindrome nefrotica, disturbo renale tubulare, glomerulonefropatia, nefrite tubulointerstiziale Molto raro (<1/10.000, inclusi casi isolati) Alterazione della funzionalità renale aggravata in pazienti affetti da mieloma multiplo, ematuria, insufficienza renale acuta, alterazione della funzionalità renale aggravata in pazienti con patologia renale pre-esistente.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune (>1/10) Febbre e sintomi simil-influenzali talvolta accompagnati da malessere, rigidità, affaticamento e vampate Comune (>1/100, <1/10) Reazioni al sito di infusione come dolore al sito di infusione, rash al sito di infusione, gonfiore al sito di infusione, indurimento al sito di infusione, flebite al sito di infusione, tromboflebite, dolore corporeo generalizzato
Esami diagnostici	Molto raro (<1/10.000, inclusi casi isolati) Esiti anomali dei test di funzionalità epatica, aumento dei livelli di creatinina nel sangue, aumento dei livelli di urea nel sangue

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

D.9 Sovradosaggio

Pazienti che hanno ricevuto dosi più elevate di quelle raccomandate devono essere attentamente monitorati. In caso di ipocalcemia clinicamente significativa con parestesia, tetania e ipotensione, la regressione può essere ottenuta somministrando un'infusione di calcio gluconato. Non è prevista

insorgenza di ipocalcemia acuta determinata da pamidronato, poiché i livelli di calcio plasmatico si riducono progressivamente per diversi giorni dopo il trattamento.

Non vi sono dati disponibili relativi a sovradosaggio da pamidronato disodico.

E. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

E.1 Lista degli eccipienti

Sodio idrossido (per regolazione di pH)

Acido cloridrico concentrato soluzione al 4% (per regolazione di pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

E.2 Incompatibilità

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

Il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti, ad eccezione di quelli menzionati nella sezione E.6.

Le soluzioni di pamidronato disodico non sono solubili in soluzioni nutritive lipofile, per esempio olio di semi di soia.

E.3 Periodo di validità

Fiala chiusa: 3 anni.

La validità dopo la diluizione in soluzione di glucosio al 5% o in soluzione di sodio cloruro allo 0,9%: è stato dimostrato che la stabilità chimica e fisica in uso può essere mantenuta per 96 ore a 25°C.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato subito. Se il medicinale non viene utilizzato immediatamente, l'utente è responsabile dei tempi di conservazione e delle condizioni pre-uso, che in genere non dovrebbero essere superiori a 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in un condizioni di asepsi validate.

E.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Per la conservazione della soluzione diluita, vedere la sezione E.3.

E.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro incolori da 5 ml/10 ml/20 ml/30 ml (Ph. Eur., Tipo 1) e tappi di gomma bromobutilica (Ph. Eur., Tipo 1).

Confezioni:

1, 4 o 10 flaconcini contenenti 5 ml di concentrato per soluzione per infusione

1, 4 o 10 flaconcini contenenti 10 ml di concentrato per soluzione per infusione

1, 4 o 10 flaconcini contenenti 20 ml di concentrato per soluzione per infusione

1, 4 o 10 flaconcini contenenti 30 ml di concentrato per soluzione per infusione

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

E.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Prima della somministrazione, diluire con soluzione di glucosio al 5% o sodio cloruro allo 0,9% per infusione endovenosa.

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

Non utilizzare la soluzione se sono presenti particelle.

Dopo l'uso, eliminare il prodotto inutilizzato.

Pamidronato Teva 3 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione è destinato esclusivamente a un singolo utilizzo.

La soluzione per infusione diluita deve essere ispezionata visivamente e devono essere utilizzate solo soluzioni trasparenti praticamente prive di particelle.

E.7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Via Messina, 38 – 20154 Milano

E.8 NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pamidronato Teva 3 mg/ml – 1 flaconcino 15 mg/5 ml – AIC 037127014/M
Pamidronato Teva 3 mg/ml – 1 flaconcino 30 mg/10 ml – AIC 037127040/M
Pamidronato Teva 3 mg/ml – 1 flaconcino 60 mg/20 ml – AIC 037127103/M
Pamidronato Teva 3 mg/ml – 1 flaconcino 90 mg/30 ml – AIC 037127077/M
Pamidronato Teva 3 mg/ml – 4 flaconcini 15 mg/5 ml – AIC 037127026/M
Pamidronato Teva 3 mg/ml – 4 flaconcini 30 mg/10 ml – AIC 037127053/M
Pamidronato Teva 3 mg/ml – 4 flaconcini 60 mg/20 ml – AIC 037127115/M
Pamidronato Teva 3 mg/ml – 4 flaconcini 90 mg/30 ml – AIC 037127089/M
Pamidronato Teva 3 mg/ml – 10 flaconcini 15 mg/5 ml – AIC 037127038/M
Pamidronato Teva 3 mg/ml – 10 flaconcini 30 mg/10 ml – AIC. 037127065/M
Pamidronato Teva 3 mg/ml – 10 flaconcini 60 mg/20 ml – AIC. 037127127/M
Pamidronato Teva 3 mg/ml – 10 flaconcini 90 mg/30 ml – AIC 037127091/M

E.9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27 dicembre 2006

E.10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2011

Agenzia Italiana del Farmaco