

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. 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 medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per singola dose, cioè è essenzialmente privo di sodio.

Per la lista completa degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione trasparente e incolora, priva di particelle visibili.

pH: 7,0-8,0

Osmolalità: 31 mOsmol/l

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- ipercalcemia neoplastica (TIH),
- 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.

4.2 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 il paragrafo 4.4).

Usare solo diluizioni trasparenti e appena preparate.

Per informazioni relative alla compatibilità con soluzioni infusionali, vedere il paragrafo 6.6.

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 il paragrafo 4.4).

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 paragrafo 4.4).

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 Multiplo	90 mg/4 ore ogni 4 settimane	90/500	22,5

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 i paragrafi 4.4 e 5.2).

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 (vedere paragrafo 5.2).

4.3 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 gravidanza o durante l'allattamento (vedere anche paragrafo 4.6).

4.4 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 paragrafo 4.2).

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 [ipercalemia 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'ipercalemia 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 comorbilità (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 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.

4.5 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 paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di altri bifosfonati, altri agenti anti-ipercalecemicici 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.

4.6 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 paragrafo 4.3).

4.7 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.

4.8 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 paragrafo 4.4).

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) Ipomagnesemia 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.

4.9 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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci che agiscono sulla struttura ossea e la mineralizzazione, bifosfonati.
Codice ATC: M05BA03.

Il pamidronato disodico è un potente inibitore del riassorbimento osseo osteoclastico. Si lega fortemente a cristalli di idrossiapatite e inibisce la formazione e la dissoluzione di tali cristalli *in vitro*. L'inibizione di riassorbimento osseo osteoclastico *in vivo* è almeno in parte dovuta al legame del medicinale con la componente minerale ossea.

Il pamidronato inibisce l'accesso dei precursori osteoclastici all'osso e la trasformazione indotta in tal modo in osteoclasti assorbenti maturi. Tuttavia, l'effetto antiriassorbitivo locale e diretto del bifosfonato legato all'osso sembra essere il meccanismo d'azione predominante *in vitro* e *in vivo*.

Studi sperimentali hanno dimostrato che il pamidronato inibisce l'osteolisi neoplastica quando viene somministrato prima o al momento dell'inoculazione o trapianto di cellule tumorali. Le alterazioni biochimiche che riflettono l'effetto inibitorio del pamidronato disodico sull'ipercalemia neoplastica, sono caratterizzate da una diminuzione dei livelli sierici di calcio e fosfato e in secondo luogo dalla diminuzione dell'escrezione urinaria di calcio, fosfato e idrossiprolina. Con una dose di 90 mg si raggiunge la normocalcemia in oltre il 90% dei pazienti.

La normalizzazione dei livelli di calcio nel plasma può anche normalizzare il livello di ormone paratiroideo nel plasma in pazienti adeguatamente reidratati.

I livelli sierici di proteina correlata all'ormone paratiroideo (PTHrP) sono inversamente proporzionali alla risposta al pamidronato. I medicinali che inibiscono il riassorbimento tubulare del calcio o la secrezione di PTHrP possono essere d'aiuto per i pazienti che non rispondono al pamidronato.

L'ipercalcemia può determinare una deplezione di volume del liquido extracellulare e una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare (VFG). Nella maggior parte dei pazienti, controllando l'ipercalcemia, il pamidronato disodico migliora la VFG e riduce i livelli elevati di creatinina nel siero.

Quando viene usato in aggiunta a terapia antineoplastica sistemica il pamidronato riduce le complicazioni a livello scheletrico di frattura non vertebrale, radioterapia/intervento chirurgico per complicazioni a livello osseo e aumenta il periodo precedente a insorgenza del primo evento a livello scheletrico.

Il pamidronato può anche ridurre il dolore osseo in circa il 50% delle donne con carcinoma mammario in stadio avanzato e metastasi ossee clinicamente evidenti. Nelle donne che presentano scintigrafie ossee anomale ma radiografie normali il dolore deve costituire l'indicazione principale al trattamento. E' stato dimostrato che il pamidronato riduce il dolore, diminuisce il numero di fratture patologiche e la necessità di radioterapia, corregge l'ipercalcemia e migliora la qualità della vita dei pazienti affetti da mieloma multiplo in stadio avanzato.

Una meta-analisi di bifosfonati in >1100 pazienti affetti da mieloma multiplo ha evidenziato che il NNT (numero di pazienti necessario da trattare) per prevenire una frattura vertebrale era 10 e il NNT per prevenire una sintomatologia dolorosa in un paziente era 11 e i migliori effetti sono stati osservati con pamidronato e clodronato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Effetti generali

Il pamidronato ha una notevole affinità per i tessuti calcificati, e l'eliminazione totale di pamidronato dall'organismo non è stata osservata nel corso degli studi sperimentali. I tessuti calcificati sono perciò considerati come siti di "eliminazione apparente".

Assorbimento

Il pamidronato disodico è somministrato per infusione endovenosa. Per definizione, l'assorbimento è completo al termine dell'infusione.

Distribuzione

Le concentrazioni plasmatiche di pamidronato aumentano rapidamente dopo l'inizio di un'infusione e calano rapidamente dopo la sua sospensione. L'emivita di distribuzione apparente nel plasma è di circa 0,8 ore. Le concentrazioni allo steady-state apparente sono perciò ottenute mediante infusioni di durata superiore a 2-3 ore. Il picco delle concentrazioni plasmatiche di pamidronato, di circa 10 nmol/ml, viene raggiunto dopo infusione endovenosa di 60 mg somministrato per 1 ora.

Una percentuale simile (circa 50%) della dose è trattenuta nell'organismo dopo la somministrazione di dosi differenti (30-90 mg) di pamidronato disodico indipendentemente dal tempo di infusione (4 o 24 ore). Pertanto l'accumulo di pamidronato nelle ossa non è limitato dalla capacità, ma dipende esclusivamente dalla dose totale cumulativa somministrata. La percentuale di pamidronato in circolo legato alle proteine plasmatiche è relativamente bassa (inferiore al 50%) e aumenta quando le concentrazioni di calcio sono elevate a causa di una patologia.

Eliminazione

Apparentemente il pamidronato non viene 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 pamidronato in forma immodificata. Per il periodo della durata degli studi sperimentali la frazione rimanente della dose è trattenuta dall'organismo. Dall'eliminazione di pamidronato nelle urine, si possono osservare due fasi di decadimento con un'emivita apparente di circa 1,6 e 27 ore rispettivamente. E' stato osservato che la clearance plasmatica e renale totale è rispettivamente di 88-254 ml/min e 38-60 ml/min. La clearance plasmatica apparente è circa 180 ml/min. La clearance renale apparente è circa 54 ml/min e vi è una tendenza alla correlazione della clearance renale con la clearance della creatinina.

Caratteristiche nei pazienti

La clearance a livello epatico e metabolico di pamidronato non è significativa. Non è previsto che l'alterazione della funzionalità epatica abbia effetto sulla farmacocinetica del pamidronato disodico sebbene, poiché non vi sono dati disponibili relativi a pazienti affetti da grave insufficienza epatica, non possono essere fornite indicazioni specifiche per questa popolazione di pazienti. Pamidronato Teva 3 mg/ml mostra una scarsa potenzialità di interazione con altri farmaci sia a livello metabolico sia a livello di legame proteico (vedere sopra, paragrafo 5.2).

Uno studio farmacocinetico condotto su pazienti affetti da neoplasia non ha evidenziato differenze nella AUC plasmatica di pamidronato tra pazienti che presentavano una funzionalità renale normale e pazienti con alterazione della funzionalità renale da lieve a moderata. In pazienti affetti da grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min), la AUC di pamidronato era circa 3 volte superiore rispetto a quella di pazienti che presentavano funzionalità renale normale (clearance della creatinina >90 ml/min).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

È stato osservato che nei ratti in gravidanza il pamidronato attraversa la placenta e si accumula nelle ossa fetali in modo simile a quello osservato per gli animali adulti. È stato dimostrato che il pamidronato disodico aumenta la durata della gestazione e del parto nei ratti, provocando un aumento della mortalità della prole quando viene somministrato per via orale in dosi giornaliere di 60 mg/kg (equivalenti a circa 1,2 mg/kg per via endovenosa) e superiori (0,7 volte superiore rispetto alla massima dose umana raccomandata per singola infusione endovenosa).

Non sono state ottenute prove inequivocabili di teratogenicità in studi relativi a somministrazione endovenosa di pamidronato disodico ai ratti durante la gravidanza, sebbene la somministrazione di dosi elevate (12 e 15 mg/kg/die) sia stata associata a tossicità materna e ad anomalie nello sviluppo fetale (edema fetale e accorciamento delle ossa) e la somministrazione di dosi di 6 mg/kg e superiori sia stata associata a ossificazione ridotta. Nei ratti, dosi inferiori di pamidronato somministrate per via endovenosa (1-6 mg/kg/die) interferivano (stress pre-parto e fetotossicità) con un normale andamento del parto.

Sono stati studiati solo dosaggi ridotti somministrati per via endovenosa per quanto concerne i conigli in gravidanza, a causa della tossicità materna, e la dose massima impiegata (1,5 mg/kg/die) è stata associata a un aumento della velocità di riassorbimento e a ossificazione ridotta. Tuttavia non è stato evidenziato alcun segno di teratogenicità.

La tossicità di pamidronato è caratterizzata da effetti diretti (citotossici) su organi con un abbondante afflusso di sangue come stomaco, polmoni e reni. Le lesioni renali tubulari risultano tra gli effetti avversi prevalenti e più costanti del trattamento, come evidenziato dagli studi effettuati su animali sottoposti a somministrazione endovenosa.

In uno studio sui topi della durata di 80 settimane o 104 settimane, il pamidronato disodico somministrato giornalmente per via orale non ha evidenziato effetti cancerogeni.

Il pamidronato disodico non ha evidenziato attività genotossica in una batteria standard di test per rilevare mutazioni genetiche e danni cromosomici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Sodio idrossido (per regolazione di pH)
Acido cloridrico, soluzione al 4% (per regolazione di pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 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 nel paragrafo 6.6.

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

6.3 Periodo di validità

Fiala chiusa: 3 anni.

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 condizioni di asepsi validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione. Per la conservazione della soluzione dopo diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 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.

6.6 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.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27 dicembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2011